

DOI: 10.13376/j.cblls/2018037

文章编号: 1004-0374(2018)03-0293-09

性别不同导致人类寿命差异的机制研究进展

高月, 吴奇, 陈美玲, 杨明耀*

(四川农业大学动物遗传育种研究所, 成都 611130)

摘要: 绝大多数国家的女性平均寿命长于男性。这种性别不同导致的寿命明显差异, 一方面可能与男性和女性生活方式上的差异有关, 另一方面则是由于男性和女性在生物学层次上的内在差异所致。有研究发现, 性别间存在着死亡率与发病率悖论, 即虽然女性较男性有明显的生存优势, 但女性晚年的健康状况比男性更差。目前虽已有大量的研究积累, 但是导致性别间寿命及健康状况差异的潜在机制尚不十分清楚。现对近年来性别差异影响寿命的发生机制, 如性激素、端粒长度、免疫系统、抗氧化系统、遗传结构、基因组不稳定性以及老年性死亡率与发病率等研究进行总结归纳, 并对下一步研究进行展望。

关键词: 寿命; 性别差异; 性激素; 端粒; 抗氧化系统; X染色体; 母系遗传; 基因组不稳定性
中图分类号: Q98; Q344.2 **文献标志码:** A

Research advances in the mechanism of lifespan differences by gender

GAO Yue, WU Qi, CHEN Mei-Ling, YANG Ming-Yao*

(Institute of Animal Genetics and Breeding, Sichuan Agricultural University, Chengdu 611130, China)

Abstract: Female life expectancy is generally longer than male in the majority of countries in the world. This obvious difference in lifespan could be due to different lifestyles between men and women and biological differences also. It was found that the mortality and morbidity paradox exists between the sexes. That is, although women have obvious survival advantages over men, women experience worse health in later life. At present, the mechanism of longevity and health differences between genders remain ambiguous, although increasing amount of research evidence could explain this phenomena. The purpose of this paper is to review the mechanism of lifespan differences influenced by genders in recent years, such as sex hormone, telomere length, immune system, antioxidant system, genetic structure, genomic instability and senile mortality and morbidity. Potential future research will also be discussed.

Key words: lifespan; gender differences; sex hormones; telomeres; antioxidant system; X chromosome; maternal genetics; genomic instability

早期的人类总体寿命较短, 男性和女性的寿命差异不大。19世纪, 欧洲平均寿命不到40岁。除一些传染病导致的高死亡率外, 怀孕和分娩同样导致了女性的高死亡率, 而男性由于工作、意外伤害、暴力伤害等同样使得死亡率增高。20世纪, 人类寿命普遍延长, 其中女性的寿命优势更加明显, 且在不断加大, 使得女性寿命长于男性^[1]。1985—2010年的美国数据调查显示^[2], 美国女性的平均寿命从78.0岁增加到80.9岁, 男性从71.0岁增加到76.3岁, 美国女性与男性平均寿命的差距从1985年的7.0岁

减少到2010年的4.6岁。各个国家这种差距又有所不同, 例如以色列和荷兰, 平均寿命的性别差距约为4年; 前苏联, 平均寿命的性别差距甚至超过10年^[3]。此外, 高龄人群女性生存率明显高于男性。30多个发达国家人口调查数据表明^[4]: 1950年,

收稿日期: 2017-08-12; 修回日期: 2017-11-15

基金项目: 国家自然科学基金项目(31771338); 四川省千人计划(000433)

*通信作者: E-mail: yangmingyao@sicau.edu.cn, Tel: 86-28-86291516

对于年龄在 80 岁到 90 岁之间人群, 女性的生存率平均为 15%~16%, 男性平均为 12%; 到 2002 年, 女性生存率达到了 37%, 男性 25%。在日本, 80 岁到 90 岁之间女性生存率甚至超过 50%。目前的统计显示, 人类平均寿命在不断提高, 虽然人类寿命增长已放缓, 有自然极限, 但女性仍保持着比男性更高的平均寿命^[5]。因此, 性别间的寿命差异及其原因值得重视。

人类寿命在性别中的差异表现, 可能归结于性别本质的不同。男性和女性从最初受精卵性染色体的差异, 导致基因表达和表观遗传上的差异^[6]。其中, Y 染色体上的 *Sry* 基因表达引起睾丸发育^[7], 而 XX 的胚胎缺乏 *Sry* 基因且表达一些抗睾丸基因, 如 *FoxL2*^[8], 引起卵巢的发育。性腺的分化使男女在性激素作用下形成不同的内环境, 且在敏感期间性激素作用于组织和器官, 形成男女在解剖和功能上的永久差异。最终形成两性个体, 表现出性二态性^[6]。本文将根据男女差异的具体表现, 如生活方式、性激素、遗传结构、基因组不稳定性, 结合近年来的最新研究进展, 探讨造成寿命性别差异的原因与机制, 为未来相关研究提供参考。

1 生活方式造成寿命的性别差异

女性寿命长于男性如今已成为常态, 但实际上在十九世纪末这一现象才逐步显现^[9-11]。生活方式可能是导致男女寿命差异的原因之一, 其中主要包括吸烟和高脂饮食两方面^[12]。对多个国家吸烟和非吸烟人群的病史及寿命的统计关联分析表明, 1900—1935 年出生的人口中, 50~70 岁男性死亡率比女性死亡率更高, 其中高出部分的 30% 是由吸烟所致^[12]。其主要原因是大多数国家男性吸烟者数量显著高于女性, 且男性开始吸烟年龄早于女性^[13]。反之, 在瑞典和美国两个女性吸烟者多于男性的国家, 男女全因死亡率差异则要显著低于葡萄牙、西班牙、意大利等大多数男性吸烟者多于女性的国家^[12-13]。2017 年一项基于 20 万人基因数据的研究表明^[14], 吸烟可引起尼古丁受体基因 *CHRNA3* 发生突变, 其突变率高低与吸烟量呈正相关。*CHRNA3* 的某些突变体可导致心血管疾病及高胆固醇, 且这一效应在男性比在女性中更为显著。造成男女寿命差异的另一因素是随生活水平提高, 食物摄取中动物油脂的增加。对 171 项调查研究的荟萃分析表明, 美国 18~65 岁男性平均每日摄入的饱和脂肪酸含量及脂肪总量均显著高于女性^[15]。此外, 男性对血脂

变化的调节能力亦不如女性, 高脂膳食条件下的男性体内总胆固醇与高密度脂蛋白胆固醇的比例通常高于女性, 该数值的大小直接反映罹患心血管疾病风险的高低。上述原因被认为是男性比女性更易患心血管疾病的重要因素^[16-18]; 例如, 2013 年一项研究发现, 现代男性患动脉粥样硬化的比例是女性的 1.9 倍^[19]。男性出现动脉内皮功能退化比女性早 15 年^[20]。综上所述, 男女吸烟、高脂饮食频率或剂量的不同以及对二者不良效应耐受力的差异是导致男女寿命差异的重要原因之一。

2 性激素影响寿命

性激素是影响男女寿命差异的重要原因之一。研究表明, 雌激素可以通过提高免疫应答和抗氧化相关基因的表达在雌性个体上实现延缓衰老的作用。其次, 一定水平的雌激素还有助于维持端粒长度, 降低衰老速率。

2.1 性激素通过免疫系统影响寿命

一般认为, 女性比男性具有更强健的免疫应答反应^[21]。一些临床和实验研究显示, 女性患自身免疫性疾病, 如系统性红斑狼疮(女性与男性比率 9:1)、桥本氏甲状腺炎、类风湿关节炎和原发性胆汁性肝硬化, 显著多于男性, 这也是女性免疫系统更敏感的表现。其中重要原因是性激素影响了机体体液免疫和细胞免疫反应^[22]。有研究表明, 在细胞免疫中, 雄激素在男性创伤出血后产生免疫抑制。相比之下, 女性在遭受创伤或严重失血后, 其性类固醇表现出免疫保护功能^[23]。因此, 性激素通过调控免疫反应能力造成对一系列疾病易感性的性别差异^[24], 使得男性和女性在寿命及患病情况上呈现差异。如雌激素能在抗炎反应^[25]方面起一定作用, 而炎症不仅与多种疾病相关, 长期低水平慢性炎症会导致衰老。

2.2 雌激素通过抗氧化损伤系统影响寿命

线粒体是自由基产生的主要场所, 存在较高的氧化损伤风险, 其氧化损伤程度和抗氧化能力存在性别差异。例如, 对大鼠大脑细胞线粒体氧化损伤结果分析显示^[26]: 氧化损伤在衰老过程中逐渐累积。与雄性相比, 雌性线粒体氧化损伤的积累较少, 线粒体功能保持较好, 衰老效果不明显, 且这种性别差异随着衰老逐渐加大。相比雄性小鼠, 雌性小鼠表现出更强的抗氧化能力, 部分原因是雌鼠大脑细胞线粒体的谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPx)的活性和解耦联蛋白 5 (uncoupling

protein, UCP5) 表达水平更高。对 CBA 小鼠大脑的抗氧化酶测定结果显示: GPx 水平随年龄增长而下降, 但老年(18 月龄)雌鼠比雄鼠的 GPx 水平更高, 雌性过氧化氢酶(catalase, CAT) 活性随年龄增加而增高, 而雄性随年龄增加而下降^[27]。

这些性别差异可以通过雌激素解释。由于雌激素结合雌激素受体后激活了有丝分裂活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPKs) 和 NF- κ B 信号通路, 上调抗氧化和长寿相关基因, 如锰超氧化物歧化酶(Mn superoxide dismutase, Mn-SOD) 基因、GPx 基因, 使得雌性抗氧化酶类显著高于雄性, 雄性线粒体中 GPx 活性仅为雌性的 50%, Mn-SOD 活性仅为雌性的 40%^[28-29]。同时由于雌激素作用, 雌性个体线粒体过氧化氢水平比雄性低 50%^[30], 当去除雌性卵巢后, 雌性和雄性的线粒体过氧化物水平相当^[31]。在果蝇中, 雌性比雄性有更低的活性氧水平和更高的抗氧化酶, 具有更高的抗氧化应激能力^[32]。雌性具有更低的氧化损伤和更高的抗氧化能力可能正是雌性寿命显著高于雄性的原因之一。有研究表明, 在果蝇线粒体中同时过度表达 SOD 和 CAT 可以延长寿命^[33]。与之类似, 雌性大鼠由于雌激素作用也表现出双重过表达 SOD 和 GPx 的效果^[29], 使得雌性比雄性寿命更长。

2.3 性激素通过影响端粒长度影响寿命

端粒缩短与衰老密切相关, 细胞有丝分裂会造成端粒逐渐缩短, 最终导致端粒丢失, 启动细胞衰老和凋亡程序。研究表明, 端粒缩短和端粒损耗速率增加伴随着细胞衰老、细胞凋亡^[34]、机体寿命缩短^[35]。人类体细胞的端粒长度随年龄增长会逐渐缩短。有趣的是, 端粒损耗存在明显的性别差异。出生时, 男性和女性端粒长度并无差异^[36]。但随着年龄的增长, 男性染色体端粒缩短速度更快, 男性比女性更倾向于有更短的端粒^[37]。如野生索艾羊在生命早期雌雄的白细胞端粒长度相等, 3 岁后公羊端粒随年龄缩短, 而母羊端粒并不随年龄缩短^[38]。端粒长度差异可能是造成寿命性别差异的重要原因之一。

一方面, 端粒的损耗通常包括不完整的 DNA 复制^[39] 和活性氧带来的损伤^[40]。其中活性氧对端粒的损伤受到性别的影响, 而雌性可以通过雌激素作用使体内表现出更低的氧化损伤^[41]。另一方面, 端粒的合成和长度的维持由端粒酶发挥作用。但随年龄增长, 包括人类在内的哺乳动物机体组织端粒酶会逐渐下调^[42]。有研究表明, 调节端粒酶的相关

基因的沉默或突变会导致端粒过度损耗, 使机体寿命缩短^[43]。相反, 人为地增加端粒长度能延长线虫寿命^[44]。对海洋鳕鱼的研究表明: 雌激素水平与端粒长度、端粒酶活性和端粒酶转录表达呈正相关, 与肝脏 DNA 氧化呈负相关^[45]。由于女性体内高水平的雌激素可通过上调 TERT (端粒酶蛋白的元件) 的表达来直接活化端粒酶^[46], 合成并维持端粒长度, 因此女性比男性更能维持较长的端粒。雌激素被认为是介导端粒长度性别差异的关键因素^[47]。此外, 端粒酶在机体中多种干细胞内表达, 对干细胞的再生潜力十分重要, 暗示维持干细胞端粒是雌性个体延缓衰老的机制之一。对有造血细胞嵌合现象的异卵龙凤双胞胎的研究表明, 在雄性体内, 雌性表型和雄性表型的造血干细胞的端粒在雄性体内都较在雌性体内短^[48], 说明雌性体内环境更加有利于端粒的维持。

目前, 对于端粒缩短究竟是衰老的原因还是结果尚不清楚。虽然有大量研究表明端粒缩短与衰老相关, 端粒长度呈现性别差距, 但二者并无绝对联系。有研究表明, 在年龄超过 79 岁时, 端粒长度与发病率和死亡率没有显著相关性^[49], 且存在人群差异, 如阿米什人的端粒长度和寿命没有性别差异^[50]。显然, 要弄清端粒长度与寿命、性别间的关系, 还有待进一步深入研究。

3 遗传结构的性别差异

X 染色体的不对称遗传和线粒体基因的母系遗传也可能是导致寿命性别差异的原因之一。X 染色体隐性遗传病在女性中发病率更低, 而线粒体基因在女性中受到选择使其更有利于女性的适应。另外, 衰老相关信号通路对男女寿命的调控作用也存在差异。

3.1 X染色体的不对称遗传

女性有两条 X 染色体, X 染色体上的有害隐性基因可被等位基因遮盖; 而男性只有一条 X 染色体, X 染色体上的隐性有害性状在没有等位基因的保护作用下被表现, 使得隐性有害突变对男性的影响多于女性, 这可能直接或间接地导致男性死亡率高于女性^[51], 从而呈现出寿命的性别差异。然而, X 染色体的不对称遗传对寿命模式的影响以及重要性存在争议。线虫中, XO 雄性 *Caenorhabditis briggsae* 寿命比雌性更短; 而 *Oscheius*、*Caenorhabditis elegans* 和 *Caenorhabditis remanei* 中, XO 雄性寿命更长^[52]。

3.2 线粒体基因的母亲遗传

人类受精卵的细胞质大部分来自卵细胞,表现出线粒体基因的母亲遗传。在长期进化过程中,线粒体基因在女性中受到选择。这使得许多对男性有害的变异积累,而这些变异对于女性只是轻微有害,或者中性甚至有益,这也被叫做妈妈的诅咒^[53-55]。线粒体的非对称遗传可能增加男性的死亡率,且通常包含多个线粒体突变位点影响男性寿命^[56]。另外,线粒体中不利于男性的突变积累可能导致某些男性特有疾病。例如,广缘的视神经病变是母系遗传的线粒体疾病,主要影响男性^[53]。

3.3 衰老相关信号通路的性别差异

胰岛素信号通路和 mTOR 信号通路是与衰老相关的最重要的信号通路,其对寿命的调控效果存在性别差异。降低模式动物果蝇的胰岛素样生长因子 (IGF) 或 mTOR 通路信号增加雌性寿命的幅度远大于雄性^[57-58]。同样,敲除小鼠胰岛素样生长因子 1 (IGF-1) 受体只增加雌鼠寿命,而过表达 *Sirt6* 增加雄鼠寿命^[21]。一系列基于上述信号通路调控的抗衰老药物,如雷帕霉素等^[59],更有利于增加雌性的寿命。

因此,遗传结构在性别上的差异可能是导致寿命差异的原因之一。

4 基因组不稳定性

随着年龄的增长,DNA 损伤逐渐积累,造成基因突变,男性较高的基因突变率可能是其寿命相对较短的原因之一。此外,衰老过程中的表观遗传修饰变化,如 DNA 甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑、异染色质丢失等也存在性别差异^[60-61],上述原因可能共同造成了男女寿命的性别差异。

4.1 基因突变

衰老过程中常出现嵌合体和异常克隆扩增现象。例如,随年龄增长,男性外周血细胞 Y 染色体的嵌合体缺失增多^[62],且会加大男性非特异性癌症的发病率和死亡率^[63]以及阿茨海默症的患病风险^[64];同样地,女性 X 染色体嵌合体随年龄增长而增多^[65]。常染色体嵌合体比率随着年龄增长,且通常男性比女性更高^[66]。进一步研究显示^[67],随年龄增长男性比女性有更多的体细胞突变量,各个年龄阶段遇到有害突变的频率男性更高。同时,体细胞突变量与癌症发生率具有相关性,Podolskiy 等^[67]分析的 20 种男女共患癌症类型中,有 10 种在男性中表现出比同龄女性更高突变量,剩余癌症

类型中多数是男性和女性突变量大致相等。另一方面,基因突变量通常与 DNA 损伤修复能力有关。对人类、小鼠及裸鼯鼠主要器官转录组的分析表明,长寿命的人和裸鼯鼠比短寿命的小鼠的 DNA 修复基因表达更高^[68],由于 DNA 损伤修复减少突变的积累,DNA 修复可能是长寿的重要保证体系。在果蝇中过表达各种 DNA 修复基因,寿命的增加、减少,或不变,取决于果蝇的性别,同时也受到基因在 DNA 修复中起的作用、过表达的部位及过表达阶段的影响^[69],如 DNA 修复酶 TDP1 的缺失只缩短雌性果蝇寿命^[70]。可见,性别通过影响衰老过程中基因组不稳定的程度和类型,进而影响机体的健康寿命和整体寿命^[71]。

4.2 表观遗传变异

表观遗传影响基因的转录,Berchtold 等^[72]分析正常人的脑组织死后样本,发现 60~70 岁的男性大脑皮质区基因表达谱急剧变化,被认为是脑衰老的关键转折时期,而女性则有部分集中在 80~90 岁,男性脑衰老显著早于女性。这与表观遗传的性别差异有着重要联系。

4.2.1 DNA 甲基化

许多研究表明,DNA 甲基化水平随年龄增长而降低,这可能导致衰老过程中沉默基因的激活和转录不稳定性增加^[73]。Horvath^[74]基于 8 000 多个样本的 DNA 甲基化数据集,标记了 353 个 CpG 位点,组成“表观遗传时钟”。通过它能估计大多数类型的组织和细胞的 DNA 甲基化年龄,用以推断其实际生物年龄。如胚胎干细胞和诱导的多能干细胞 DNA 甲基化年龄接近于零,随着细胞传代次数增多,DNA 甲基化年龄增加。对 179 个人胎儿脑样本分析显示,在许多常染色体位点,观察到 DNA 甲基化呈现出显著的性别差异,少数区域还显示出大脑发育中性别特异的 DNA 甲基化轨迹^[75]。Horvath 等^[76]利用“表观遗传时钟”也比较了分子水平衰老的性别差异,对血液中 CD4⁺ T 细胞计数显示,男性未免疫的 CD4⁺ T 细胞数比女性更少,暗示男性有更迅速的免疫衰老。此外,男性唾液、大脑组织(除小脑)的表观遗传衰老率显著高于女性,说明其衰老速度比女性更高。

4.2.2 组蛋白修饰

组蛋白修饰影响寿命同样存在性别差异,其中比较重要的是组蛋白甲基化和乙酰化。组蛋白甲基化通过组蛋白甲基转移酶和组蛋白去甲基酶进行催化修饰。虽然有研究表明改变其酶的水平可以影响

机体寿命^[60],如编码H3K4me3甲基转移酶复合物ASH-2^[77]和脱甲基酶RBR-2^[78]的基因的调控能在部分线虫种系中起到调节寿命和控制一系列参与寿命决定基因的作用。但目前考虑性别因素的组蛋白甲基化修饰的研究还较少,如RBR-2在果蝇中的直系同源LID的缺陷缩短雄性果蝇寿命,但雌性果蝇寿命不受影响^[79]。

组蛋白乙酰化的形成一方面需要乙酰辅酶A(AcCoA)提供乙酰基,故而调节AcCoA水平可能改变染色质状态和基因表达水平。RNA干扰(RNAi)果蝇大脑中AcCoA合成酶可以延长果蝇寿命,但在雌性中更为显著^[80]。另一方面,去乙酰化酶Sirt2通过去除H4K16乙酰化维持染色质沉默,并能与Sas2拮抗调节酵母寿命^[81]。Sirt6转基因延长雄性小鼠寿命,但不能延长雌性寿命^[82]。Sirtuins延长寿命作用也与表观修饰有关。研究表明,Sirt1和Sirt6可以在DNA损伤位点募集染色质重塑体,增加基因组的稳定性,发挥延长寿命作用^[83-84]。亚精胺能通过抑制组蛋白乙酰转移酶(histone acetyltransferase, HAT)引发与年龄相关的组蛋白H3的脱乙酰化,饲喂亚精胺的雌性果蝇寿命延长效果比雄性更好^[85]。饲喂4-苯基丁酸酯(PBA)使果蝇总体组蛋白乙酰化水平增加,同时更大程度地延长雌性寿命^[86]。可见,至少在酵母、果蝇、小鼠等模式生物中干扰组蛋白的乙酰化的形成或去乙酰化能在一定程度上影响寿命,并且存在性别差异。

5 死亡率与发病率悖论

死亡选择假说认为,男性比女性更易死于同样严重的疾病,高死亡率使男性受更多的选择,因此幸存的男性比幸存的女性更健康^[87]。死亡率与发病率悖论在20世纪70年代最早被提出,老年女性生存率显著高于男性,但健康状况却明显不如男性,女性在身体物理机能障碍和日常活动障碍方面有更高的发病率^[88]。如俄罗斯,寿命性别差异最大的国家,女性相比男性的寿命优势超过10年,55~69岁的男性死亡率甚至高出女性两倍,但55岁之后男性比女性拥有更好的运动能力,健康状况更好^[89]。另有研究指出,相比80~90岁年龄段,90~100岁及100岁以上的更高年龄阶段,男性的身体物理机能优势更大^[87-88]。发病率性别差异主要表现在女性更易患结缔组织疾病,如骨关节炎、骨质疏松等^[90],其原因是人类的结缔组织对雌激素的特异性应答^[91]。骨关节病症带来的慢性疼痛进一步给女性带来后续

影响,如长期睡眠不足,感到压力等,使女性有更多的医疗记录^[92],统计上表现出更高患病率。更重要的是,不仅局限于高龄人群,在平时运动活动中,女性也比男性更容易患上前十字韧带损伤,女性结缔组织更强的雌激素应答能力,推测是女性在怀孕和分娩期间骨盆韧带响应雌激素而带来的一种不可避免的副作用^[93-95]。

2014年美国死亡数据显示,在男女共患的十几种主要老年疾病中,如心血管疾病、神经退行性疾病、恶性肿瘤等,同年龄的人群中女性死亡率均低于男性,只有阿兹海默症女性死亡率高于男性^[96]。男性的高死亡率使得幸存男性比幸存的女性更健康^[87]。一项基于德国1995—2005年间个体水平的健康恶化轨迹及死亡情况调查数据表明^[97],50~59岁组男女死亡率都较低时,女性报告健康缺陷,尤其健康恶化的比例显著高于男性;随年龄增加,这种趋势在60~70岁及70岁以上年龄组加大,呈差异极显著,且女性健康恶化后改善比例更高,这可能是女性寿命增加的原因。随后,2002—2005年的死亡率数据也显示健康恶化人群的女性死亡率仅为男性的1/3。此外,男女所患疾病的种类差异是解释发病率与死亡率悖论的另一证据,男性更易患危及生命的疾病,如心脏功能不全、心绞痛、腿血栓等,而女性所患疾病大多不危及生命,如关节炎、骨质疏松等^[98-99]。对于其他复杂疾病发病率的性别差异尚不十分清楚,由于病情的定性、测量的标准,以及具体疾病本身随年龄轨迹的发病率差异等十分复杂,还需要更多临床疾病数据的支持。目前人类是唯一观察到发病率与死亡率悖论的物种,死亡选择假说和患病种类的性别差异可能在一定程度上作出解释,但还有待深入研究。

6 结语

寿命性别差异的发生机制十分复杂。生活方式可能是造成男女寿命差异的原因之一,主要包括吸烟和高脂饮食两方面。性别间吸烟人群比例的差异是造成死亡率差异的主要原因之一。吸烟引起CHRNA3突变,体现了环境与基因间的互作。男性对CHRNA3的某些突变体以及对高脂饮食更差的耐受性,都使得男性面临更高的患心血管疾病的风险。雌激素通过调节端粒酶的活性维持端粒长度,使女性染色体端粒缩短速度更慢。另外,性激素通过影响免疫系统、抗氧化系统,在寿命的性别差异中起着重要作用。男性和女性存在遗传结构差异。X染

染色体的不对称遗传使男性更易患 X 染色体隐性遗传病, 减弱男性的生存优势。母系遗传使线粒体基因在女性中受到强烈选择, 更有利于女性的适应性, 同时影响男性寿命。基因组不稳定性存在年龄相关的性别差异。男性总是有比女性有更高的体细胞突变量, 且体细胞突变量与癌症发生率相关。DNA 修复能力是长寿的重要保证, 但性别间 DNA 修复能力的差异情况还有待考证和进一步研究。表观遗传修饰通过调控相关基因的转录引起一系列生物学变化, 以 DNA 甲基化水平来作为衰老标记, 发现多个组织中男性都表现出比女性更高的表观遗传衰老率。组蛋白甲基化及乙酰化修饰的相关酶水平或底物的变化能引起寿命改变, 并且寿命的缩短或延长程度存在性别差异。人类存在发病率与死亡率悖论, 尽管女性比男性有更强的生存优势, 但其晚年的健康状况比男性更差, 主要表现在女性更差的身体物理机能和日常活动障碍方面。

性激素、端粒长度、X 染色体、线粒体基因对男女寿命影响的具体机制还有待探索。免疫系统、抗氧化系统的性别差异对寿命差异的贡献有多大还有待进一步研究。女性在整个生命周期中都有较男性更大的生存优势。由于性激素在胚胎期就分别对男性和女性起着不同作用, 研究早期男性和女性生存情况的不同可能有助于理解终身的差异。基因组不稳定性存在性别特异的影响, 目前关于衰老过程中基因组以及表观修饰变化的性别差异的研究积累还不足, 研究基因突变以及表观修饰对寿命的影响时, 考虑性别因素可能为衰老机制的探索提供新颖的理解。目前对人类寿命差异的研究依赖于在模式动物上的实验探索。女性的生存优势被老年疾病带来的低品质生活所抵消提示我们在研究长寿与抗衰老过程中, 不应只是注重整体寿命的延长, 更应注重健康寿命的延长。

[参 考 文 献]

- [1] Wissner O, Vaupel JW. The sex differential in mortality: a historical comparison of the adult-age pattern of the ratio and the difference[R]. Max Planck Institute for Demographic Research, Rostock, Germany, 2014: 1-17
- [2] Wang H, Schumacher AE, Levitz CE, et al. Left behind: widening disparities for males and females in US county life expectancy, 1985-2010. *Popul Health Metr*, 2013, 11: 8
- [3] Luy M, Gast K. Do women live longer or do men die earlier? Reflections on the causes of sex differences in life expectancy. *Gerontology*, 2014, 60: 143-53
- [4] Rau R, Soroko E, Jasilionis D, et al. Continued reductions in mortality at advanced ages. *Popul Dev Rev*, 2008, 34: 747-68
- [5] Dong X, Milholland B, Vijg J. Evidence for a limit to human lifespan. *Nature*, 2016, 538: 257-9
- [6] Sanchis-Segura C, Becker JB. Why we should consider sex (and study sex differences) in addiction research. *Addict Biol*, 2016, 21: 995-1006
- [7] Brennan J, Capel B. One tissue, two fates: molecular genetic events that underlie testis versus ovary development. *Nat Rev Genet*, 2004, 5: 509-21
- [8] Georges A, Auguste A, Bessiere L, et al. FOXL2: a central transcription factor of the ovary. *J Mol Endocrinol*, 2014, 52: R17-33
- [9] Thorslund M, Wastesson JW, Agahi N, et al. The rise and fall of women's advantage: a comparison of national trends in life expectancy at age 65 years. *Eur J Ageing*, 2013, 10: 271-7
- [10] Barford A, Dorling D, Smith GD et al. Life expectancy: women now on top everywhere. *BMJ*, 2006, 332: 808
- [11] Leon DA. Trends in European life expectancy: a salutary view. *Int J Epidemiol*, 2011, 40: 271-7
- [12] Beltrán-sánchez H, Finch CE, Crimmins EM. Twentieth century surge of excess adult male mortality. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112: 8993-8
- [13] Pampel F. Divergent patterns of smoking across high-income nations[M]. *International differences in mortality at older ages: Dimensions and sources*, 2011: 132
- [14] Mostafavi H, Berisa T, Day FR, et al. Identifying genetic variants that affect viability in large cohorts. *PLoS Biol*, 2017, 15: e2002458
- [15] Stephen AM, Wald NJ. Trends in individual consumption of dietary fat in the United States, 1920-1984. *Am J Clin Nutr*, 1990, 52: 457-69
- [16] Lemieux I, Lamarche B, Couillard C, et al. Total cholesterol/HDL cholesterol ratio vs LDL cholesterol/HDL cholesterol ratio as indices of ischemic heart disease risk in men: the Quebec Cardiovascular Study. *Arch Intern Med*, 2001, 161: 2685-92
- [17] Beltrán-Sánchez H, Harhay MO, Harhay MM, et al. Prevalence and trends of metabolic syndrome in the adult US population, 1999-2010. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62: 697-703
- [18] Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*, 2002, 287: 356-9
- [19] Vrijenhoek JE, Den Ruijter HM, De Borst GJ, et al. Sex is associated with the presence of atherosclerotic plaque hemorrhage and modifies the relation between plaque hemorrhage and cardiovascular outcome. *Stroke*, 2013, 44: 3318-23
- [20] Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ, et al. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *J Am Coll Cardiol*, 1994, 24: 471-6
- [21] Fontana L, Partridge L. Promoting health and longevity through diet: from model organisms to humans. *Cell*,

- 2015, 161: 106
- [22] Gubbels Bupp MR. Sex, the aging immune system, and chronic disease. *Cell Immunol*, 2015, 294: 102-10
- [23] Angele MK, Frantz MC, Chaudry IH. Gender and sex hormones influence the response to trauma and sepsis: potential therapeutic approaches. *Clinics (Sao Paulo)*, 2006, 61: 479-88
- [24] Oertelt-Prigione S. The influence of sex and gender on the immune response. *Autoimmun Rev*, 2012, 11: A479-485
- [25] Villa A, Rizzi N, Vegeto E, et al. Estrogen accelerates the resolution of inflammation in macrophagic cells. *Sci Rep*, 2015, 5: 15224
- [26] Guevara R, Gianotti M, Oliver J, et al. Age and sex-related changes in rat brain mitochondrial oxidative status. *Exp Gerontol*, 2011, 46: 923-28
- [27] Cardoso S, Carvalho C, Marinho R, et al. Effects of methylglyoxal and pyridoxamine in rat brain mitochondria bioenergetics and oxidative status. *J Bioenerg Biomembr*, 2014, 46: 347-55
- [28] Vina J, Sastre J, Pallardo F, et al. Mitochondrial theory of aging: importance to explain why females live longer than males. *Antioxid Redox Signal*, 2003, 5: 549-56
- [29] Vina J, Borrás C, Gambini J, et al. Why females live longer than males? Importance of the upregulation of longevity-associated genes by oestrogenic compounds. *FEBS Lett*, 2005, 579: 2541-45
- [30] Borrás C, Sastre J, García-Sala D, et al. Mitochondria from females exhibit higher antioxidant gene expression and lower oxidative damage than males. *Free Radic Biol Med*, 2003, 34: 546-52
- [31] Vina J, Borrás C. Women live longer than men: understanding molecular mechanisms offers opportunities to intervene by using estrogenic compounds. *Antioxid Redox Sign*, 2010, 13: 269-78
- [32] Niveditha S, Deepashree S, Ramesh SR, et al. Sex differences in oxidative stress resistance in relation to longevity in *Drosophila melanogaster*. *J Comp Physiol B*, 2017, 187: 899-909
- [33] Orr WC, Sohal RS. Extension of life-span by overexpression of superoxide dismutase and catalase in *Drosophila melanogaster*. *Science*, 1994, 263: 1128-30
- [34] Campisi J. Senescent cells, tumor suppression, and organismal aging: good citizens, bad neighbors. *Cell*, 2005, 120: 513
- [35] Bize P, Criscuolo F, Metcalfe NB, et al. Telomere dynamics rather than age predict life expectancy in the wild. *Proc Biol Sci*, 2009, 276: 1679-83
- [36] Okuda K, Bardegué A, Gardner JP, et al. Telomere length in the newborn. *Pediatr Res*, 2002, 52: 377
- [37] Mayer S, Brüderlein S, Perner S, et al. Sex-specific telomere length profiles and age-dependent erosion dynamics of individual chromosome arms in humans. *Cytogenet Genome Res*, 2006, 112: 194-201
- [38] Watson RL, Bird EJ, Underwood S, et al. Sex differences in leucocyte telomere length in a free-living mammal. *Mol Ecol*, 2017, 26: 3230-40
- [39] Olovnikov AM. Telomeres, telomerase, and aging: origin of the theory. *Exp Gerontol*, 1996, 31: 443-48
- [40] Zglinicki V, Thomas. Oxidative stress shortens telomeres. *Trends Biochem Sci*, 2002, 27: 339-44
- [41] Mann V, Huber C, Kogianni G, et al. The antioxidant effect of estrogen and selective estrogen receptor modulators in the inhibition of osteocyte apoptosis *in vitro*. *Bone*, 2007, 40: 674-84
- [42] Gomes NM, Ryder OA, Houck ML, et al. Comparative biology of mammalian telomeres: hypotheses on ancestral states and the roles of telomeres in longevity determination. *Aging Cell*, 2011, 10: 761-8
- [43] Blasco MA. Telomere length, stem cells and aging. *Nat Chem Biol*, 2007, 3: 640-9
- [44] Joeng KS, Song EJ, Lee KJ, et al. Long lifespan in worms with long telomeric DNA. *Nat Genet*, 2004, 36: 607-11
- [45] Yip BW, Mok HO, Peterson DR, et al. Sex-dependent telomere shortening, telomerase activity and oxidative damage in marine medaka *Oryzias melastigma* during aging. *Mar Pollut Bull*, 2017, 124: 701-9
- [46] Cha Y, Kwon SJ, Seol W, et al. Estrogen receptor- α mediates the effects of estradiol on telomerase activity in human mesenchymal stem cells. *Mol Cells*, 2008, 26: 454
- [47] Bayne S, Jones MEE, Li HE, et al. Potential roles for estrogen regulation of telomerase activity in aging. *Ann N Y Acad Sci*, 2007, 1114: 48-55
- [48] Bruderlein S, Muller K, Melzner J, et al. Different rates of telomere attrition in peripheral lymphocytes in a pair of dizygotic twins with hematopoietic chimerism. *Aging Cell*, 2008, 7: 663-6
- [49] Harris SE, Deary IJ, Macintyre A, et al. The association between telomere length, physical health, cognitive ageing, and mortality in non-demented older people. *Neurosci Lett*, 2006, 406: 260-4
- [50] Njajou OT, Cawthon RM, Damcott CM, et al. Telomere length is paternally inherited and is associated with parental lifespan. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104: 12135-9
- [51] Tower J. Sex-specific regulation of aging and apoptosis. *Mech Ageing Dev*, 2006, 127: 705-18
- [52] McCulloch D, Gems D. Evolution of male longevity bias in nematodes. *Aging Cell*, 2003, 2: 165-73
- [53] Frank SA, Hurst LD. Mitochondria and male disease. *Nature*, 1996, 383: 224
- [54] Hedrick PW. Reversing mother's curse revisited. *Evolution*, 2012, 66: 612-6
- [55] Innocenti P, Morrow EH, Dowling DK. Experimental evidence supports a sex-specific selective sieve in mitochondrial genome evolution. *Science*, 2011, 332: 845-8
- [56] Camus MF, Clancy DJ, Dowling DK. Mitochondria, maternal inheritance, and male aging. *Curr Biol*, 2012, 22: 1717
- [57] Giannakou ME, Goss M, Jünger MA, et al. Long-lived *Drosophila* with overexpressed dFOXO in adult fat body. *Science*, 2004, 305: 361
- [58] Clancy DJ, Gems D, Harshman LG, et al. Extension of life-span by loss of CHICO, a *Drosophila* insulin receptor substrate protein. *Science*, 2001, 292: 104-6
- [59] Bjedov I, Toivonen JM, Kerr F, et al. Mechanisms of life

- span extension by rapamycin in the fruit fly *Drosophila melanogaster*. *Cell Metab*, 2010, 11: 35-46
- [60] Benayoun BA, Pollina EA, Brunet A. Epigenetic regulation of ageing: linking environmental inputs to genomic stability. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2015, 16: 593-610
- [61] Sen P, Shah Parisha P, Nativio R, et al. Epigenetic mechanisms of longevity and aging. *Cell*, 2016, 166: 822-39
- [62] Jacobs PA, Brunton M, Court Brown WM, et al. Change of human chromosome count distribution with age: evidence for a sex differences. *Nature*, 1963, 197: 1080-1
- [63] Forsberg LA, Rasi C, Malmqvist N, et al. Mosaic loss of chromosome Y in peripheral blood is associated with shorter survival and higher risk of cancer. *Nat Genet*, 2014, 46: 624-8
- [64] Dumanski JP, Lambert JC, Rasi C, et al. Mosaic loss of chromosome Y in blood is associated with Alzheimer disease. *Am J Hum Genet*, 2016, 98: 1208
- [65] Machiela MJ, Zhou W, Karlins E, et al. Female chromosome X mosaicism is age-related and preferentially affects the inactivated X chromosome. *Nat Commun*, 2016, 7: 11843
- [66] Machiela MJ, Zhou W, Sampson JN, et al. Characterization of large structural genetic mosaicism in human autosomes. *Am J Hum Genet*, 2015, 96: 487-97
- [67] Podolskiy DI, Lobanov AV, Kryukov GV, et al. Analysis of cancer genomes reveals basic features of human aging and its role in cancer development. *Nat Commun*, 2016, 7: 12157
- [68] Macrae SL, Croken MM, Calder RB, et al. DNA repair in species with extreme lifespan differences. *Aging*, 2015, 7: 1171-82
- [69] Shaposhnikov M, Proshkina E, Shilova L, et al. Lifespan and stress resistance in *Drosophila* with overexpressed DNA repair genes. *Sci Rep*, 2015, 5: 15299
- [70] Guo D, Dexheimer TS, Pommier Y, et al. Neuroprotection and repair of 3'-blocking DNA ends by glaikit (gkt) encoding *Drosophila* tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 (TDP1). *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: 15816-20
- [71] Fischer KE, Riddle NC. Sex differences in aging: genomic instability. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2017: glx105-glx105
- [72] Berchtold NC, Cribbs DH, Coleman PD, et al. Gene expression changes in the course of normal brain aging are sexually dimorphic. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105: 15605-10
- [73] D'Aquila P, Rose G, Bellizzi D, et al. Epigenetics and aging. *Maturitas*, 2013, 74: 130-6
- [74] Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biol*, 2013, 14: 3156
- [75] Spiers H, Hannon E, Schalkwyk LC, et al. Methylomic trajectories across human fetal brain development. *Genome Res*, 2015, 25: 338
- [76] Horvath S, Gurven M, Levine ME, et al. An epigenetic clock analysis of race/ethnicity, sex, and coronary heart disease. *Genome Biol*, 2016, 17: 171
- [77] Shilatifard A. The COMPASS family of histone H3K4 methylases: mechanisms of regulation in development and disease pathogenesis. *Annu Rev Biochem*, 2012, 81: 65-95
- [78] Greer EL, Maures TJ, Hauswirth AG, et al. Members of the H3K4 trimethylation complex regulate lifespan in a germline-dependent manner in *C. elegans*. *Nature*, 2010, 466: 383-7
- [79] Li L, Greer C, Eisenman RN, et al. Essential functions of the histone demethylase lid. *PLoS Genet*, 2010, 6: e1001221
- [80] Eisenberg T, Schroeder S, Andryushkova A, et al. Nucleocytoplasmic depletion of the energy metabolite acetyl-coenzyme a stimulates autophagy and prolongs lifespan. *Cell Metab*, 2014, 19: 431-44
- [81] Dang W, Steffen KK, Perry R, et al. Histone H4 lysine 16 acetylation regulates cellular lifespan. *Nature*, 2009, 459: 802-7
- [82] Kanfi Y, Naiman S, Amir G, et al. The sirtuin SIRT6 regulates lifespan in male mice. *Nature*, 2012, 483: 218-21
- [83] Toiber D, Erdel F, Bouazoune K, et al. SIRT6 recruits SNF2H to DNA break sites, preventing genomic instability through chromatin remodeling. *Mol Cell*, 2013, 51: 454-68
- [84] Oberdoerffer P, Michan S, McVay M, et al. SIRT1 redistribution on chromatin promotes genomic stability but alters gene expression during aging. *Cell*, 2008, 135: 907-18
- [85] Eisenberg T, Knauer H, Schauer A, et al. Induction of autophagy by spermidine promotes longevity. *Nat Cell Biol*, 2009, 11: 1305-14
- [86] Kang HL, Benzer S, Min KT. Life extension in *Drosophila* by feeding a drug. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99: 838-43
- [87] Oksuzyan A, Juel K, Vaupel JW et al. Men: good health and high mortality. Sex differences in health and aging. *Aging Clin Exp Res*, 2008, 20: 91-102
- [88] Robine JM. Longevity: to the limits and beyond[M]. Berlin Heidelberg: Springer, 1997
- [89] Oksuzyan A, Shkolnikova M, Vaupel JW, et al. Sex differences in health and mortality in Moscow and Denmark. *Eur J Epidemiol*, 2014, 29: 243-52
- [90] Pinn VW. Past and future: sex and gender in health research, the aging experience, and implications for musculoskeletal health. *Orthop Clin North Am*, 2006, 37: 513-21
- [91] Roman-Blas JA, Castañeda S, Largo R, et al. Osteoarthritis associated with estrogen deficiency. *Arthritis Res Ther*, 2009, 11: 241
- [92] Christensen K, Doblhammer G, Rau R, et al. Ageing populations: the challenges ahead. *Lancet*, 2009, 374: 1196-208
- [93] Reese ME, Casey E. Hormonal influence on the neuromusculoskeletal system in pregnancy[M]. Springer International Publishing, 2015
- [94] Heitz NA, Eisenman PA, Beck CL, et al. Hormonal changes throughout the menstrual cycle and increased anterior cruciate ligament laxity in females. *J Athl Train*, 1999, 34: 144-9
- [95] Prodromos CC, Han Y, Rogowski J, et al. A meta-analysis

- of the incidence of anterior cruciate ligament tears as a function of gender, sport, and a knee injury–reduction regimen. *Arthroscopy*, 2007, 23: 1320
- [96] Kochanek KD, Murphy SL, Xu J, et al. Deaths: final data for 2014. *National vital statistics reports : from the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. National Vital Statistics System*, 2016, 65: 1-122
- [97] Doblhammer G, Hoffmann R. Gender differences in trajectories of health limitations and subsequent mortality. A study based on the German Socioeconomic Panel 1995–2001 with a mortality follow-up 2002–2005. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 2009, 65: 482-91
- [98] Gold CH, Malmberg B, McClearn GE, et al. Gender and health: a study of older unlike-sex twins. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 2002, 57: S168-176
- [99] Crimmins EM, Kim JK, Hagedorn A. Life with and without disease: women experience more of both. *J Women Aging*, 2002, 14: 47-59