

DOI: 10.13376/j.cbls/2022166

文章编号: 1004-0374(2022)12-1530-10

对抗衰老的营养策略：限制性饮食

路明月^{1,2}, 车开萱¹, 杨俊超¹, 刘伊依¹, 邱俊强^{1,2*}

(1 北京体育大学, 北京 100084; 2 北京体育大学运动营养北京市高等学校工程研究中心, 北京 100084)

摘要: 限制性饮食 (restriction diet, RD) 是一种被重点关注且已证明有效的抗衰老干预措施, 可延长寿命、延缓衰老, 并能减少和防止与年龄相关疾病的发生发展。RD 已从单纯的热量限制饮食扩展到多元领域, 根据禁食时间、频率、营养成分、昼夜节律、介入年龄和性别等控制变量, 延伸出限时饮食和限制蛋白质饮食, 其可通过与热量限制饮食相似的代谢和分子适应机制达到类似的抗衰老效果并减少衰老生物标志物。mTOR、AMPK、胰岛素/IGF-1、SIRT 和 FGF21 等关键信号通路之间相互作用构成了 RD 复杂的代谢调控网络。此外, 热量限制模拟物作为热量限制饮食的替代方法无需机体长期控制热量摄入, 同样能达到抗衰老的作用。作为一种前景较好的健康老龄化策略, 可通过分析 RD 延长健康寿命的分子途径及 RD 与运动等其他生活因素的相互作用, 进行规模更大、时间更长的人体研究, 使用个性化饮食方案确定个体如何通过优化饮食成分、摄入量及摄入时间来达到改善健康和延长寿命的最佳效果。因此, 本文总结了 RD 中热量限制饮食、限时饮食和限制蛋白质饮食在对抗衰老方面的作用机制, 以期为 RD 在对抗衰老和健康促进方面的研究提供新的角度和思路。

关键词: 限制性饮食; 衰老; 热量限制饮食; 限时饮食; 限制蛋白质饮食

中图分类号: Q493 **文献标志码:** A

Nutritional strategies to fight aging: restriction diet

LU Ming-Yue^{1,2}, CHE Kai-Xuan¹, YANG Jun-Chao¹, LIU Yi-Yi¹, QIU Jun-Qiang^{1,2*}

(1 Beijing Sport University, Beijing 100084, China; 2 Beijing Sports Nutrition Engineering Research Center, Beijing Sport University, Beijing 100084, China)

Abstract: Restriction diet (RD) is an anti-aging intervention strategy that has been focused on and proven to prolong the lifespan, anti-aging, and reduce and prevent the risk and development of age-related diseases. RD has expanded from caloric restriction diets to diverse areas based on control variables such as fasting duration, frequency, nutritional composition, circadian rhythm, age at intervention, and gender. Time-restricted feeding and protein restriction diets have been confirmed to have similar effects and reduce biomarkers of aging compared with caloric restriction diets through the similar metabolic and molecular adaptation mechanisms. The interactions between crucial signaling pathways such as mTOR, AMPK, insulin/IGF-1, SIRT, and FGF21 constitute a complex metabolic regulatory network in RD. In addition, as an alternative to caloric restriction diets, caloric restriction mimetics can also achieve anti-aging effects without controlling calorie intake for a long time. As a promising strategy for healthy aging, more extensive and extended human studies can be conducted by analyzing the molecular pathways by which RD prolongs a healthy lifespan and the interaction of RD with other life factors such as exercise. Furthermore, personalized dietary regimens can be used to identify how individuals can achieve improved health and longevity by optimizing dietary composition, intake, and timing. Therefore, this article summarizes the mechanisms of caloric restriction diets, time-restricted feeding, and protein restriction diets in anti-aging, thus providing new perspectives and ideas for the research of RD in anti-aging and health promotion.

Key words: restriction diet; aging; caloric restriction diet; time-restricted feeding; protein restriction diet

收稿日期: 2022-07-26; 修回日期: 2022-08-28

基金项目: 国家重点研发计划(2018YFC2000600); 中央高校基本科研业务费专项基金资助(2022YB001)

*通信作者: E-mail: qiujunqiang@bsu.edu.cn

限制性饮食 (restriction diet, RD) 最早由热量限制 (caloric restriction, CR) 发展而来。CR 是一种减少热量摄入同时保证营养素充足的饮食干预措施, 是在不减少必需营养素的情况下限制习惯性热量摄入^[1]。大量研究表明, CR 可减轻和延缓与年龄相关代谢疾病 (心血管疾病、神经退行性疾病、糖尿病和癌症) 的发生发展并延长寿命^[2-3]。

CR 通过代谢和分子适应在延长寿命和改善健康方面发挥重要作用, 但参与者难以长期坚持, 即便轻微减少热量摄入也十分困难。首次 CR 临床干预实验对 218 名 21~50 岁的非肥胖健康人群进行了 2 年多跟踪, 发现 CR 对身体核心温度、甲状腺激素、瘦素、胰岛素、氧化应激、脂质过氧化和 DNA 损伤水平等均有明显改善; 遗憾的是, 该研究只实现了 15% 的 CR (预期 25%), 仅收集到 53 人的数据^[4]。此外, CR 还存在一定副作用, 如低血压、月经不调、骨质疏松、体温降低、肌肉流失、伤口愈合缓慢及心理问题等^[5]。为提高依从性和改善副作用, 研究者基于 CR 延缓衰老的代谢和分子机制, 通过限制进餐时间和频率及饮食成分来达到延缓衰老的目的, 从而设计出限时饮食和限制蛋白质饮食等替代饮食策略。因此, 本文对 RD (包括 CR 饮食、限时饮食、限制蛋白质饮食) 进行了较为全面的综述, 通过分析其代谢和分子适应机制, 为 RD 在抗衰老和健康促进方面的研究提供新的角度和思路。

1 限制性饮食与衰老

1.1 CR 饮食与衰老

CR 饮食, 通常定义为减少 15%~40% 的能量摄入, 可减轻和延缓与年龄相关代谢疾病的发生发展并延长多个物种的生命周期, 被认为是对抗衰老最有效的干预措施之一^[6]。1935 年, 美国科学家首次进行 CR 实验发现, 限制 40% 热量摄入的大鼠衰老速度明显下降, 其寿命比正常饮食组延长 30%, 甚至达到 50%^[1]。1989 年, 美国威斯康星大学对恒河猴进行 20 年 CR 干预后发现, 减少 30% 热量摄入组的存活率及衰老相关疾病 (糖尿病、癌症、心血管疾病、脑萎缩等) 的发病率和死亡率显著低于正常喂养组^[7]。而高热量饮食则会缩短小鼠寿命, 并导致心血管疾病、肥胖和其他与衰老相关的代谢紊乱^[8]。据报道, CR 延长了许多生物, 如酵母^[9]、线虫^[10]、果蝇^[11]、小鼠^[12]和猴子^[7]的最大和平均寿命, 并延缓了糖尿病、癌症、动脉粥样硬化、神经退行性疾病和呼吸衰竭等与衰老相关的疾病发

展^[13]。因此, 每日能量摄入被认为是增加寿命和延缓衰老的决定因素。

同时, 科学家密切关注人体研究。从第一次世界大战 (丹麦人被迫减少 2 年食物摄入, 食用全麦谷物、蔬菜和牛奶, 死亡率降低 34%) 和第二次世界大战 (挪威人在没有营养不良的情况下 4 年中被迫减少 20% 的热量摄入, 死亡率降低 30%) 的非自愿 CR, 以及日本冲绳的天然 CR 案例^[14] (该地百岁老人比例世界最高, 心血管疾病、癌症、糖尿病和痴呆几率远低于其他地区, 其食用蔬菜、谷物、水果、大豆及鱼类, 总热量比其他地区低 20%~40%), 再到美国国家老龄化研究所的临床实验 (首次大规模人体 CR 研究通过 2 年干预发现, 减少 15% 的热量摄入可改善衰老标志物, 即身体核心温度、甲状腺激素、瘦素、胰岛素、氧化应激、脂质过氧化和 DNA 损伤水平等均明显改善^[4]), 充分证明了 CR 对抗衰老的重要作用。

CR 虽表现出抗衰老作用, 但该方法的低依从性使其难以长期实施, 人们开始思考: 如何在不减少热量摄入的情况下获得 CR 的健康效益? 近年来, 热量限制模拟物 (caloric restriction mimetics, CRM) 被广泛研究, 其无需机体长期控制热量摄入, 通过激活与 CR 一致的信号通路来达到类似的有益效果, 即增加寿命和 (或) 健康寿命并改善年龄相关疾病, 被称为“抗衰老”物质^[15]。目前, 已明确几类 CRM, 包括糖酵解抑制剂、雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 抑制剂、AMP 激活蛋白激酶 (adenosine 5'-monophosphate-dependent protein kinase, AMPK) 激活剂、沉默信息调节因子蛋白 (sirtuins, SIRT) 激活剂、多胺和多酚等。通过抑制或调节糖酵解途径的酶 (如己糖激酶), 已鉴定出可作为 CRM 发挥作用的化合物, 如 D-阿洛酮糖可抑制肠道中葡萄糖和细胞内糖酵解代谢, 通过 AMPK 介导延长线虫寿命^[16]; D-氨基葡萄糖通过抑制己糖激酶-1 作用于糖酵解, 是具有糖酵解抑制功能的主要 CRM; 其他天然存在的糖酵解抑制剂包括黄芪、白杨素、甘露庚酮糖和白藜芦醇等。雷帕霉素是最典型的 mTOR 抑制剂, 通过下调 mTOR 信号来延长寿命和改善健康^[17]。近期研究指出, 长期 CR 和雷帕霉素均能对抗骨骼肌衰老, 联用效果更好^[18]。因此, mTOR 抑制剂、CR 和运动结合或许是延缓肌肉衰老更有效的方法。最具代表性的 AMPK 激活剂是二甲双胍和阿司匹林。低剂量二甲双胍可增强小鼠胰岛素敏感性, 降低血浆低

密度脂蛋白和胆固醇水平, 增加抗氧化保护和减少慢性炎症^[19]。林圣彩院士团队发现低剂量二甲双胍只在细胞内小规模激活 AMPK, 不干扰 ATP 生成, 具有降糖减脂、抗衰益寿的作用, 与 CR 殊途同归^[20]。高效的 SIRT 激活剂是植物衍生代谢物(如黄酮、槲皮素、查耳酮和花青素), 在体外激活 SIRT1^[21]。白藜芦醇是最强的天然 SIRT 激活剂和最好的 CRM, 它能降低胰岛素水平, 增强胰岛素敏感性, 减少脂肪, 促进线粒体生物合成和氧化磷酸化, 提高 NAD⁺/NADH 比率, 增强 AMPK 活性, 诱导线粒体自噬^[22]。此外, 多胺和多酚家族的植物化合物也是 CRM 的来源(白藜芦醇、姜黄素、表儿茶素和槲皮素等)^[23-24]。

1.2 限时饮食与衰老

通过 CR 获益最初归因于热量摄入的长期减少, 虽然 CR 可在模式生物中实现, 但对人类来说相当困难。禁食时间、营养成分、昼夜节律、介入年龄和性别都是影响 CR 有效性和结果的变量^[25]。因此, 控制摄入周期也是一种有效方案。据报道, 限时喂养可在不减少热量摄入的情况下预防高脂饮食小鼠的代谢紊乱^[26]。间歇性禁食(intermittent fasting, IF), 也称周期性能量限制^[27], 是一种饮食干预措施, 即在自由饮食和禁食之间循环, 包括隔日禁食(alternate-day fasting, ADF)(第 1 天禁食和第 2 天进食之间循环)和定期禁食(periodic fasting, PF)(如 5:2 间歇性禁食, 每周禁食 2 天)^[28]。ADF 是 IF 最常见的形式, 而模拟禁食饮食(fasting-mimicking diet, FMD)则是 PF 的一种。与传统 CR 相反, IF 在指定禁食时间内不消耗食物, 但在指定进食时间内不受限制, 禁食时间通常连续 12 小时或更长。虽然 IF 对健康和长寿的效果不如 CR 明确, 但有证据表明, IF 对衰老有积极作用^[29-30]。近年, 将 IF 与昼夜节律相结合, 研究出一种新的饮食方案, 即限时饮食(time-restricted feeding, TRF), 将食物摄入限制在每天 12 小时, 而正常饮食总热量摄入没有变化^[29-30]。TRF 可降低衰老相关疾病的发病率并延缓衰老, 且不会减少实际食物摄入量。

1.2.1 IF

IF 是指在 1 天或几天时间里不摄入或摄入少量热量, 然后在剩余几天自由饮食^[29]。经典的例子是 ADF(24 小时禁食, 24 小时自由饮食)。IF 可延长啮齿动物的寿命并预防肥胖、心血管疾病、高血压、糖尿病和神经退行性疾病^[31]。研究发现, 等热量的 1:1 IF 足以诱导生酮, 并改善代谢平衡、氧化应激

和炎症标志物^[32]。生酮饮食可改善小鼠的健康寿命并延缓年龄相关的神经功能衰退, 而不会影响寿命, 但循环生酮饮食降低了中年死亡率^[33]; 在另一研究中, 尽管生酮饮食小鼠与对照组体重相似, 但寿命有所延长^[34]。已经证明, IF 在延长寿命的同时可改善人体代谢健康和生理功能, 如降低肥胖和脂肪量、改善脂质和葡萄糖代谢、减少炎症反应、降低血压、改善心血管健康和神经退行性疾病等^[35-37]。尤其对于超重或糖尿病患者, IF 降低了总脂肪量和胰岛素抵抗^[38]。禁食的好处可能由高度保守的应激反应或营养感应途径介导, 机体代谢从储存转变为动员, 部分通过增加细胞水平的自噬和再循环实现。随后产生和利用脂肪酸衍生的酮保护大脑和肌肉功能, 使机体能承受长时间食物短缺。在脂肪酸 β 氧化为乙酰辅酶 A 或生酮氨基酸或两者的转化过程中, 肝脏和肠道上皮细胞产生的酮体(β -羟基丁酸和乙酰乙酸)被释放到血液, 为各器官提供代谢燃料^[39]。然而, 一项在健康人中进行为期 3 周的 1:1 IF 研究发现, IF 不如等热量的每日 CR 有效, 且对代谢调节或心血管健康无益处^[40]。由于上述研究人群和持续时间有限, 未来需评估 IF 对不同人群的长期效果。然而, 实施 ADF 或类似干预措施同样极具挑战, 并可能造成与 CR 类似的依从性。在一项 12 个月的人体研究中, CR(29%)和 ADF(38%)的退出率很高^[41]。

1.2.2 FMD

为了让大多数人接受禁食, 科学家设计了一种限制蛋白质和单糖同时保持高脂水平(诱导生酮)的 FMD, 通过避免完全的食物剥夺提高依从性^[42]。经典 FMD 方案热量低, 提供植物性汤、凉茶、能量棒、坚果类零食和补充剂, 以每月 5 天为周期逐步实施 3 个月^[42]。第 1 天热量约 1 090 kcal(蛋白质 10%、脂肪 56%、碳水化合物 34%), 第 2~5 天仅 725 kcal(蛋白质 9%、脂肪 44%、碳水化合物 47%)。小鼠的类似饮食为第 1 天 50% 自由饮食, 第 2~4 天自由饮食减少到 10%。FMD 的主要目标是维持胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)、胰岛素和葡萄糖的低循环浓度, 同时增加血浆 IGF 结合蛋白 1 和酮体浓度。FMD 可增加中位寿命, 改善肥胖、胰岛素抵抗、癌症、运动和认知功能以及神经发生等一系列与年龄相关的病症^[42]。研究指出, FMD 通过调节蛋白激酶 A 和 mTOR 通路促进胰腺 β 细胞再生并恢复小鼠胰岛素分泌和葡萄糖稳态, 从而发挥治疗糖尿病的作用^[43]。FMD

还通过调节免疫系统改善了对自身免疫性疾病的控制^[44]。尽管 FMD 对健康寿命有积极效果, 但并未增加模型动物的最大寿命, 且对非常年老的动物可能有害^[42]。因此, 需更深入的研究评估其效果。

1.2.3 TRF

TRF 是指每天限制食物摄入时间而不减少热量摄入, 要求参与者每天只在指定时间内自由饮食, 常见的 TRF 方案是 16:8 (禁食时间: 进食时间)^[38]。在有限时间内进食会使代谢过程与昼夜节律一致, 使生物体能够预测和响应环境变化, 共同维持营养稳态。研究发现, TRF 可改善超重或糖尿病患者的胰岛素敏感性、血压、氧化应激和生活质量^[45-46]; 对改善中老年人心血管健康、肌肉质量和其他健康老龄化指标 (步行距离、心率等) 同样有效^[47]。此外, 相较于 CR, TRF 诱导食欲抑制, 有助于提高依从性^[48]。值得注意的是, 人类 TRF 实验结果取决于一天中进食的时间窗口, 早期进食优于晚期进食^[48]。研究指出, 在一组等热量饮食受试者中, 早餐摄入多, 晚餐摄入少, 更有益于代谢指标改善^[49]; 低热量饮食的 2 型糖尿病患者在前半天吃掉每日分配的大部分食物而非全天六餐可获得更好的代谢结果^[50]。而将食物摄入限制在下午晚些时候或晚上, 要么产生大部分无效结果, 要么进食后血糖水平、 β 细胞反应性、血压和血脂水平上升^[51]。总之, 每天的进食时间及相对于昼夜节律的食物消耗时间对健康和长寿至关重要。迄今为止, TRF 研究持续时间相对较短, 涉及受试者很少, 尚无法与传统持续 CR 比较。同时, 有研究发现 TRF 对人体代谢的改善微弱, 且对葡萄糖稳态不利^[51]。这是因为进食时间窗口的设计没有考虑昼夜节律变化。事实上, TRF 可恢复与 CR 相关的 NAMPT、CREB、mTOR、AMPK 或胰岛素信号通路的调节^[26], 这些通路均与抗衰老密切相关。因此, 需围绕人类昼夜节律设计规模更大、时间更长的 TRF 研究来确定其抗衰老效果。

综上所述, 限时饮食可能是延长人类寿命、促进健康老龄化的有效方式。CR 和 IF 的主要区别在于 IF 通过利用响应禁食的分子途径来延长寿命而非整体减少热量摄入, 但对 IF 延长寿命的机制仍缺乏全面了解。此外, 当前人体研究少、干预持续周期短, 干预大多集中在超重和肥胖患者。因此, 未来需更大范围、更长时间的研究 (不同生物学年龄和疾病状态) 来验证其抗衰老的机制和临床效果。

1.3 限制蛋白质饮食与衰老

如前所述, 营养成分也是影响 CR 有效性和结


果的变量。在提供相同能量摄入的情况下, 通过改变营养或减少蛋白质, 果蝇的寿命延长^[52]。调查发现, 限制蛋白质可降低 65 岁以下人群的死亡率^[53]。高碳水化合物、低蛋白饮食与延长寿命和心脏代谢健康有关^[54]。此外, 多项研究表明, 氨基酸是生物体寿命的关键调节剂^[54]。限制特定氨基酸可提高啮齿动物的存活率和代谢参数^[55]。

蛋白质作为饮食中寿命调节器的重要性可追溯到 20 世纪 20 年代, 缺乏蛋白质的鳟鱼发育迟缓, 寿命更长。几年后, 人们发现限制蛋白质 (protein restriction, PR) 可延缓大鼠发育、性成熟和衰老。大量研究表明, 蛋白质摄入是 IGF-1 循环水平最有效的饮食调节剂之一, IGF-1 可激活 Akt/mTOR 通路, 因此, PR 可通过激活 Akt/mTOR 通路延长啮齿动物的寿命, 减少年龄相关的病理^[56]。对 6 381 名 50 岁及以上成年人的 18 年健康和营养调查表明, 高蛋白摄入 (超过 20% 的能量来自蛋白质) 癌症死亡风险增加 4 倍, 全因死亡率增加 75%^[53]。然而, 在 65 岁以上的老年人中发生了反向关联, 高蛋白摄入者死亡率降低 28%^[53]。实际上, 高蛋白饮食, 特别是与运动相关的饮食, 可通过促进肌肉合成代谢改善老年人的肌肉质量^[57]。因此, 老年人需谨慎应用 PR, 因为保留肌肉和骨量是延缓或预防肌少症的首要任务, 其可能需要增加蛋白质以保持肌肉质量^[58]。除减少膳食蛋白质外, 限制特定必需氨基酸也可延长寿命, 这些必需氨基酸必须来自膳食, 不能内源性合成, 蛋氨酸、苏氨酸、色氨酸和支链氨基酸已被确定为候选氨基酸。限制色氨酸和蛋氨酸均能够延长酵母、果蝇和大鼠的寿命, 减少癌症发病率^[59]。与其他饮食不同, 限制特定氨基酸的小鼠实际上比控制喂养吃得更多, 但体重没有增加^[60]。在两种果蝇中, 限制饮食中支链氨基酸可通过成纤维细胞生长因子 21 (fibroblast growth factor 21, FGF21) 抑制 mTOR, 达到延长寿命和延缓年龄相关病理的作用^[61]。综上所述, RD 作为一种抗衰老的营养策略, 其效果已在大量动物研究中得到证实, 根据控制变量的不同, 演变出多种形式, 主要包括 CR 饮食、限时饮食和 PR 饮食 (表 1), 未来应针对 RD 的机制和临床效果进行进一步研究。

2 限制性饮食延缓衰老的可能机制

RD 的可能机制与 CR 殊途同归, 大都是根据其分子和代谢通路演变而来。因此, 本文主要就经典 CR 来介绍 RD 的可能机制。通常认为, RD 延

表1 常见的限制性饮食方案

饮食方式	描述	常量营养素平衡	摄入时间	中位寿命增加	对健康的影响
CR	无营养不良情况下每日减少15%~40%的能量摄入	标准: 55%碳水化合物、30%脂肪、15%蛋白质		酵母、线虫、果蝇、鼠和灵长类动物	模式生物和人类: 预防和改善肥胖、糖尿病、氧化应激、高血压、癌症、心血管疾病、神经退行性疾病等 ^[2-4, 7, 9-13]
IF	ADF: 24 h禁食或极低热量(能量需求的25%)与24 h替自由进食交替进行PF: 5:2, 禁食1~2 d或低热量, 然后5 d自由进食	标准: 55%碳水化合物、0%脂肪、15%蛋白质		鼠	模式生物: 预防和改善肥胖、氧化应激、心血管疾病、高血压、神经退化、糖尿病、肿瘤等 ^[28, 31, 37, 62] ; 人类: 预防和改善肥胖、血脂水平、心脏代谢及降低血压、提高胰岛素敏感性等 ^[35-38]
FMD	连续5 d减少热量摄入后恢复正常饮食, FMD可每月进行1次或每年进行3~4次	40%碳水化合物、50%脂肪、10%蛋白质		鼠	模式生物: 预防和改善肥胖、糖尿病及多种年龄相关疾病的风险因素、降低癌症发病率、提高免疫功能等 ^[43-44] ; 人类: 预防和改善肥胖、糖尿病、高血压、心血管危险因素、炎症反应等 ^[42, 63]
TRF	每日食物摄入限制在4~12 h内	标准: 55%碳水化合物、30%脂肪、15%蛋白质 肥胖: 30%碳水化合物、60%脂肪、10%蛋白质		无数据	模式生物: 预防和改善糖尿病、高脂血症、高胆固醇血症、脂肪肝变性、炎症反应等 ^[26, 64-66] ; 人类: 预防和改善肥胖、胰岛素抵抗、高脂血症和炎症反应等 ^[45-47, 49]

注: CR: 热量限制; FMD: 模拟禁食; IF: 间歇性禁食; ADF: 隔日禁食; PF: 定期禁食; TRF: 限时饮食

长寿命是通过延缓衰老实现的, 而衰老主要和细胞代谢、氧化损伤有关。RD对机体的作用是一个非常复杂的调控过程, 涉及mTOR、AMPK、胰岛素/IGF-1、SIRT、FGF21等多种信号通路, 这些关键信号通路之间相互作用, 共同作用于许多下游靶标, 由此调节涉及衰老的细胞过程, 包括线粒体生物发生、细胞代谢、自噬、DNA损伤修复等^[22, 67-68], 进而达到延长寿命和健康老龄化的目的(图1)。

mTOR作为一种蛋白激酶, 参与合成代谢调节, 控制细胞生长, 是细胞信号转导的中心枢纽, 在RD中起主要作用^[69]。mTOR通过作用于两个不同的复合物(mTORC1、mTORC2)来调控营养反应信号, 这两种复合物都受到营养和生长因子的调节, 其中, 对mTORC1的关注较为密切^[70]。mTORC1是唯一对氨基酸敏感的复合物, 是蛋白质、脂质、核苷酸合成和自噬的主要调节剂, 而mTORC2参与细胞增殖^[71-72]。mTOR通路受到AMPK、胰岛素/

IGF-1、FGF21的调控, 限制热量摄入导致机体能量缺乏, 进而引起AMPK活化、胰岛素/IGF-1和FGF21信号抑制, 下调mTOR水平。大多数观点认为, CR通过抑制mTOR通路减少合成代谢过程, 产生足够的能量来延长酵母、果蝇和线虫等模式生物的使用寿命^[73]; IF、FMD、TRF等同样通过mTOR通路实现增加寿命和改善健康的作用^[26, 43]; PR则通过Akt/mTOR通路来延长寿命、减少疾病^[56]。此外, mTOR也被认为是自噬的启动开关, 对大鼠进行CR干预时mTOR水平下降、自噬标记物LC3B-II上升, 而PI3K/Akt抑制剂显著抑制了CR对mTOR和自噬的作用, 表明PI3K/Akt旁路可能作为mTOR的上游信号, 抑制mTOR后激活自噬并保护神经元细胞^[74]。直接或间接抑制mTOR已被证明可防止代谢功能障碍、肥胖、癌症和神经退行性病变, 这可通过药物(雷帕霉素)或营养干预(减少膳食蛋白质比例)实现^[75]。

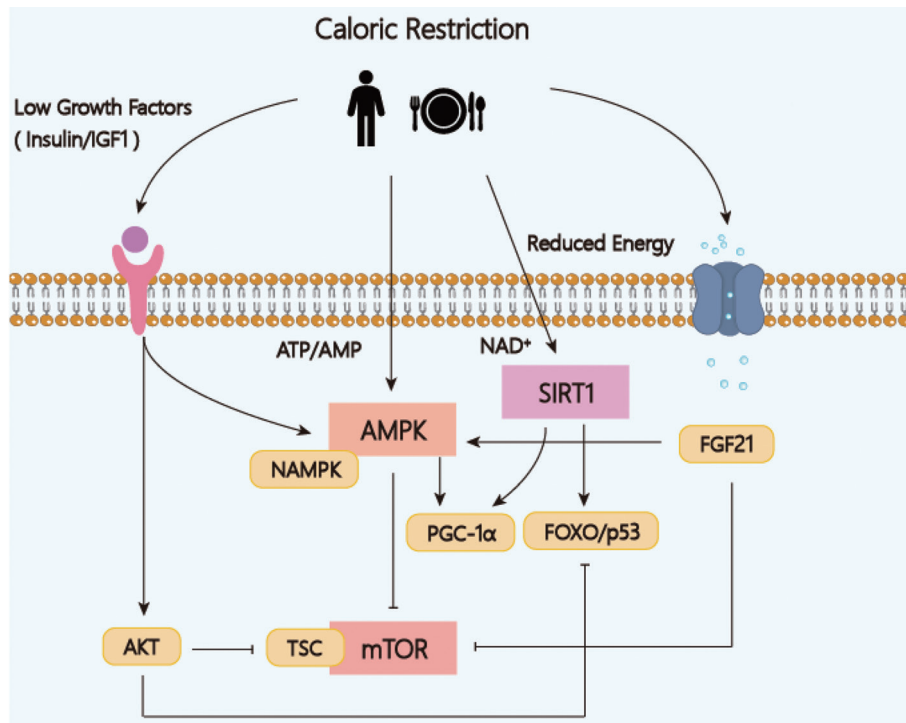


图1 经典CR的调节机制

AMPK 是细胞和生物体中非常敏感的能量传感器, 调节细胞对葡萄糖的摄取、自噬、脂肪酸 β 氧化、GLUT4 和线粒体的生物合成, 其活性在细胞充满能量时降低, AMPK 的激活是 RD 延长寿命和促进健康的机制之一^[76]。如前所述, AMPK 通过抑制 mTOR 形成 AMPK-mTOR 通路促进细胞能量稳态, 增加寿命。CR 过程中果蝇、线虫、小鼠等模式生物体内能量不足, 激活 AMPK 并延长寿命^[77]。Niemann 等^[78] 对小鼠进行 CR 时发现, AMPK 表达水平上升, PGC-1 α 的转录水平和磷酸化水平升高, 乙酰化水平降低。而 PGC-1 α 转录水平和活性降低则会引起脂肪酸氧化失调, 进而导致能量代谢受损。Mair 等^[79] 研究表明, CREB 调节的转录共激活因子 CRTC-1 是 AMPK 介导线虫寿命延长的重要靶标。激活 AMPK 会降低 CRTC-1 的活性, CRTC-1 的下调使得寿命增加, 因此, CRTC-1 在调节线粒体代谢、延长寿命中起主要作用^[79-80]。在哺乳动物肝脏中, AMPK 激活可减缓糖异生并下调 G6Pase 和 PEPCK 等关键基因, 而在肌肉中则通过增加 GLUT-4 等葡萄糖转运蛋白的表达刺激葡萄糖摄取^[81]。二甲双胍可延长小鼠寿命, 这伴随 AMPK 活性增加^[82], 因此, AMPK 可通过分解代谢延长寿命和促进健康^[83]。此外, CR 可同时激活 AMPK 和 SIRT, 分别通过磷酸化和去乙酰化调节下游分

子 (如 FOXA3、PGC-1 α) 的活性, 增强自噬、脂肪酸氧化等, 起到减缓细胞衰老的作用^[84]。上述反应已被证明是 RD 有益效果的基础。

较低的胰岛素 /IGF-1 水平与改善健康和延长寿命有关^[53]。生长激素 (GH) 和胰岛素 /IGF-1 途径突变的小鼠寿命较长^[85], 且人体内低 IGF-1 水平可预测长寿人群的存活率^[86]。胰岛素 /IGF-1 信号主要调控 FOXO 转录因子, 当胰岛素 /IGF-1 信号较弱时, FOXO 转录因子通过调控靶基因表达达到延缓细胞衰老、促进 DNA 损伤修复的效果^[87]。FOXO 活性受 IGF-1 的负调控, IGF-1 激活 PI3K 磷酸化, 介导 Akt 磷酸化, Akt 促进 FOXO 磷酸化后转运到细胞质, 降低其活性^[88]。CR 可降低啮齿动物和人类血浆中 IGF-I、胰岛素和葡萄糖的水平^[89-90]。线虫的相关研究表明, Daf-2 (IGF-I 受体) 活性降低使寿命加倍^[91]。IGF-I 依赖性信号级联的激活通过激活 TOR 和 S6K 诱导蛋白质合成, 并抑制 FOXO 的转录活性, 这是 CR 影响寿命的重要调节因素^[91-92]。有趣的是, FOXO 参与了 AMPK、SIRT 等多个通路调控, 即 FOXO 是 CR 后生物体内保护机制诱导的重要介质^[93]。通过饮食 (限制性饮食) 或二甲双胍可下调胰岛素分泌和 IGF-1 的活性, 激活 AMPK^[81], 促进葡萄糖摄取, 降低葡萄糖、胰岛素和 IGF-1 的水平, 预防甚至逆转胰岛素抵抗^[94]。

SIRT 在酵母、线虫和果蝇等生物体中介导 RD 诱导的寿命延长, 其主要包括 7 种亚型, 是 III 类蛋白脱乙酰酶, 需 NAD⁺ 作为共底物辅助发挥作用^[95]。CR 中营养物质(主要是葡萄糖)减少时, 会增加细胞 NAD⁺, 激活去乙酰化酶。SIRT1 是 CR 最主要的介质, 通过去乙酰化 FOXO、S6K1、PGC-1 α 等下游分子, 调控其活性或使其更易磷酸化^[96]。据报道, CR 可增加生物体大脑、脂肪、肾脏和肝脏中 SIRT1 蛋白的表达, 这对寿命延长必不可少^[97]。许多药物可变构激活 SIRT1 并延缓衰老, 如白藜芦醇^[98]。

最近研究对上述 4 种经典信号通路进行了补充, 即 FGF21, 其水平随急性饥饿和肥胖/糖尿病状况而增加。低蛋白饮食是 FGF21 在肝脏中表达增加的主要刺激物^[99]。FGF21 调节糖异生、线粒体活性、酮生成、脂质代谢、能量消耗等代谢功能, 这些功能对与年龄相关的健康有益^[100-101]。尽管循环 FGF21 主要来自肝脏, 但它也在其他代谢组织中表达, 如白色和棕色脂肪组织、骨骼肌、心脏和胰腺, 这表明 FGF21 在代谢调控中与其他信号通路高度关联, 已被证明可激活 AMPK 和 SIRT1, 在连接营养和衰老方面发挥作用^[102]。

3 限制性饮食的局限性

虽然 RD 的效果在动物实验中已得到广泛证实, 但仍存在一定局限性。如 CR 和长时间禁食执行起来非常困难, 也存在一定副作用, 如低血压、雌激素不足、性欲减退、月经不调、不孕不育、骨质疏松、体温降低、肌肉流失、伤口愈合缓慢及心理状况(如抑郁、情绪低落和易怒等^[5])和食欲过剩、狂吃狂饮等代偿性现象^[103]。而限时饮食和 PR 饮食似乎是 RD 中最具潜力的对抗衰老的营养策略, 但 PR 饮食对于需要保持肌肉质量的老年人可能存在反向效果。此外, RD 研究存在人体试验较少、持续周期较短的情况, 且性别、年龄和遗传差异等仍有待确定。因此, 未来需更多研究来验证其效果并制定更合理的饮食方案。

4 结论与展望

作为对抗衰老的营养策略, RD 已从热量限制扩展到多元领域, 根据禁食时间、频率、营养成分、昼夜节律、介入年龄和性别等控制变量, 出现了能产生类似效果并减少衰老生物标志物的限时饮食和 PR 饮食等, 其机制与 CR 饮食殊途同归; mTOR、

AMPK、胰岛素/IGF-1、SIRT 和 FGF21 等关键信号通路之间相互作用构成了其复杂的代谢调控网络。CRM 作为 CR 饮食的替代方法也得到了广泛研究与应用。作为一种前景较好的健康老龄化策略, 未来应进一步分析 RD 延长健康寿命的分子途径及 RD 与运动等其他生活因素的相互作用, 寻找更易实施的替代方法, 进而达到延长寿命和健康老龄化的目的。此外, 遗传和表观遗传背景决定了个体对 RD 干预的反应, 应进行规模更大、时间更长的人体研究, 明确其临床干预效果, 使用个性化饮食方案来确定个体如何通过优化饮食成分、摄入量及摄入时间来达到改善健康和延长寿命的最佳效果。

[参 考 文 献]

- [1] 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: 155-71
- [2] Roth GS, Ingram DK, Lane MA. Caloric restriction in primates and relevance to humans. *Ann N Y Acad Sci*, 2001, 928: 305-15
- [3] Fontana L, Partridge L, Longo VD. Extending healthy life span -- from yeast to humans. *Science*, 2010, 328: 321-6
- [4] Spadaro O, Youm Y, Shchukina I, et al. Caloric restriction in humans reveals immunometabolic regulators of health span. *Science*, 2022, 375: 671-7
- [5] Dirks AJ, Leeuwenburgh C. Caloric restriction in humans: potential pitfalls and health concerns. *Mech Ageing Dev*, 2006, 127: 1-7
- [6] Mattison JA, Colman RJ, Beasley TM, et al. Caloric restriction improves health and survival of rhesus monkeys. *Nat Commun*, 2017, 8: 14063
- [7] Colman RJ, Anderson RM, Johnson SC, et al. Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science*, 2009, 325: 201-4
- [8] Pearson KJ, Baur JA, Lewis KN, et al. Resveratrol delays age-related deterioration and mimics transcriptional aspects of dietary restriction without extending life span. *Cell Metab*, 2008, 8: 157-68
- [9] Lin SJ, Kaerberlein M, Andalis AA, et al. Calorie restriction extends *Saccharomyces cerevisiae* lifespan by increasing respiration. *Nature*, 2002, 418: 344-8
- [10] Klass MR. Aging in the nematode *Caenorhabditis elegans*: major biological and environmental factors influencing life span. *Mech Ageing Dev*, 1977, 6: 413-29
- [11] Chapman T, Partridge L. Female fitness in *Drosophila melanogaster*: an interaction between the effect of nutrition and of encounter rate with males. *Proc Biol Sci*, 1996, 263: 755-9
- [12] 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: 1415-8
- [13] Mattison JA, Roth GS, Beasley TM, et al. Impact of caloric restriction on health and survival in rhesus

- monkeys from the NIA study. *Nature*, 2012, 489: 318-21
- [14] Willcox DC, Willcox BJ, Todoriki H, et al. Caloric restriction and human longevity: what can we learn from the Okinawans? *Biogerontology*, 2006, 7: 173-7
- [15] Madeo F, Carmona-Gutierrez D, Hofer SJ, et al. Caloric restriction mimetics against age-associated disease: targets, mechanisms, and therapeutic potential. *Cell Metab*, 2019, 29: 592-610
- [16] Shintani T, Sakoguchi H, Yoshihara A, et al. d-Allulose, a stereoisomer of d-fructose, extends *Caenorhabditis elegans* lifespan through a dietary restriction mechanism: a new candidate dietary restriction mimetic. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 493: 1528-33
- [17] Tóth ML, Sigmond T, Borsos E, et al. Longevity pathways converge on autophagy genes to regulate life span in *Caenorhabditis elegans*. *Autophagy*, 2008, 4: 330-8
- [18] Ham DJ, Börsch A, Chojnowska K, et al. Distinct and additive effects of calorie restriction and rapamycin in aging skeletal muscle. *Nat Commun*, 2022, 13: 2025
- [19] Most J, Tosti V, Redman LM, et al. Calorie restriction in humans: an update. *Ageing Res Rev*, 2017, 39: 36-45
- [20] Ma T, Tian X, Zhang B, et al. Low-dose metformin targets the lysosomal AMPK pathway through PEN2. *Nature*, 2022, 603: 159-65
- [21] Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY, et al. Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature*, 2003, 425: 191-6
- [22] Testa G, Biasi F, Poli G, et al. Calorie restriction and dietary restriction mimetics: a strategy for improving healthy aging and longevity. *Curr Pharm Des*, 2014, 20: 2950-77
- [23] Pekar T, Bruckner K, Pauschenwein-Frantsich S, et al. The positive effect of spermidine in older adults suffering from dementia: first results of a 3-month trial. *Wien Klin Wochenschr*, 2021, 133: 484-91
- [24] Davinelli S, De Stefani D, De Vivo I, et al. Polyphenols as caloric restriction mimetics regulating mitochondrial biogenesis and mitophagy. *Trends Endocrinol Metab*, 2020, 31: 536-50
- [25] Duregon E, Pomatto-Watson L, Bernier M, et al. Intermittent fasting: from calories to time restriction. *Geroscience*, 2021, 43: 1083-92
- [26] Hatori M, Vollmers C, Zarrinpar A, et al. Time-restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high-fat diet. *Cell Metab*, 2012, 15: 848-60
- [27] Anton S, Leeuwenburgh C. Fasting or caloric restriction for healthy aging. *Exp Gerontol*, 2013, 48: 1003-5
- [28] Anson RM, Guo Z, de Cabo R, et al. Intermittent fasting dissociates beneficial effects of dietary restriction on glucose metabolism and neuronal resistance to injury from calorie intake. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100: 6216-20
- [29] Longo VD, Panda S. Fasting, circadian rhythms, and time-restricted feeding in healthy lifespan. *Cell Metab*, 2016, 23: 1048-59
- [30] Di Francesco A, Di Germanio C, Bernier M, et al. A time to fast. *Science*, 2018, 362: 770-5
- [31] Goodrick CL, Ingram DK, Reynolds MA, et al. Effects of intermittent feeding upon body weight and lifespan in inbred mice: interaction of genotype and age. *Mech Ageing Dev*, 1990, 55: 69-87
- [32] Anson RM, Guo Z, Cabo RD, et al. Intermittent fasting dissociates beneficial effects of dietary restriction on glucose metabolism and neuronal resistance to injury from calorie intake. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100: 6216-20
- [33] Newman JC, Covarrubias AJ, Zhao M, et al. Ketogenic diet reduces midlife mortality and improves memory in aging mice. *Cell Metab*, 2017, 26: 547-57
- [34] Roberts MN, Wallace MA, Tomilov AA, et al. A ketogenic diet extends longevity and healthspan in adult mice. *Cell Metab*, 2018, 27: 1156
- [35] Hutchison AT, Liu B, Wood RE, et al. Effects of intermittent versus continuous energy intakes on insulin sensitivity and metabolic risk in women with overweight. *Obesity (Silver Spring)*, 2019, 27: 50-8
- [36] Tinsley GM, Forsse JS, Butler NK, et al. Time-restricted feeding in young men performing resistance training: a randomized controlled trial. *Eur J Sport Sci*, 2017, 17: 200-7
- [37] Mattson MP, Allison DB, Fontana L, et al. Meal frequency and timing in health and disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111: 16647-53
- [38] Varady KA, Bhutani S, Klempel MC, et al. Alternate day fasting for weight loss in normal weight and overweight subjects: a randomized controlled trial. *Nutr J*, 2013, 12: 146
- [39] Puchalska P, Crawford PA. Multi-dimensional roles of ketone bodies in fuel metabolism, signaling, and therapeutics. *Cell Metab*, 2017, 25: 262-84
- [40] Templeman I, Smith HA, Chowdhury E, et al. A randomized controlled trial to isolate the effects of fasting and energy restriction on weight loss and metabolic health in lean adults. *Sci Transl Med*, 2021, 13: eabd8034
- [41] Trepanowski JF, Kroeger CM, Barnosky A, et al. Effect of alternate-day fasting on weight loss, weight maintenance, and cardioprotection among metabolically healthy obese adults: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*, 2017, 177: 930-8
- [42] Brandhorst S, Choi IY, Wei M, et al. A periodic diet that mimics fasting promotes multi-system regeneration, enhanced cognitive performance, and healthspan. *Cell Metab*, 2015, 22: 86-99
- [43] Cheng CW, Villani V, Buono R, et al. Fasting-mimicking diet promotes Ngn3-driven β -cell regeneration to reverse diabetes. *Cell*, 2017, 168: 775-88
- [44] Choi IY, Piccio L, Childress P, et al. A diet mimicking fasting promotes regeneration and reduces autoimmunity and multiple sclerosis symptoms. *Cell Rep*, 2016, 15: 2136-46
- [45] Moro T, Tinsley G, Bianco A, et al. Effects of eight weeks of time-restricted feeding (16/8) on basal metabolism, maximal strength, body composition, inflammation, and

- cardiovascular risk factors in resistance-trained males. *J Transl Med*, 2016, 14: 290
- [46] Anton SD, Lee SA, Donahoo WT, et al. The effects of time restricted feeding on overweight, older adults: a pilot study. *Nutrients*, 2019, 11: 1500
- [47] Martens CR, Rossman MJ, Mazzo MR, et al. Short-term time-restricted feeding is safe and feasible in non-obese healthy midlife and older adults. *Geroscience*, 2020, 42: 667-86
- [48] Sutton EF, Beyl R, Early KS, et al. Early time-restricted feeding improves insulin sensitivity, blood pressure, and oxidative stress even without weight loss in men with prediabetes. *Cell Metab*, 2018, 27: 1212-21
- [49] Yoshizaki T, Tada Y, Hida A, et al. Effects of feeding schedule changes on the circadian phase of the cardiac autonomic nervous system and serum lipid levels. *Eur J Appl Physiol*, 2013, 113: 2603-11
- [50] Kahleova H, Belinova L, Malinska H, et al. Eating two larger meals a day (breakfast and lunch) is more effective than six smaller meals in a reduced-energy regimen for patients with type 2 diabetes: a randomised crossover study. *Diabetologia*, 2014, 57: 1552-60
- [51] Carlson O, Martin B, Stote KS, et al. Impact of reduced meal frequency without caloric restriction on glucose regulation in healthy, normal-weight middle-aged men and women. *Metabolism*, 2007, 56: 1729-34
- [52] Bruce KD, Hoxha S, Carvalho GB, et al. High carbohydrate-low protein consumption maximizes *Drosophila* lifespan. *Exp Gerontol*, 2013, 48: 1129-35
- [53] Levine ME, Suarez JA, Brandhorst S, et al. Low protein intake is associated with a major reduction in IGF-1, cancer, and overall mortality in the 65 and younger but not older population. *Cell Metab*, 2014, 19: 407-17
- [54] Solon-Biet SM, McMahon AC, Ballard JW, et al. The ratio of macronutrients, not caloric intake, dictates cardiometabolic health, aging, and longevity in ad libitum-fed mice. *Cell Metab*, 2014, 19: 418-30
- [55] Brandhorst S, Longo VD. Protein quantity and source, fasting-mimicking diets, and longevity. *Adv Nutr*, 2019, 10: S340-50
- [56] Mirzaei H, Raynes R, Longo VD. The conserved role of protein restriction in aging and disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2016, 19: 74-9
- [57] Baum JI, Kim IY, Wolfe RR. Protein consumption and the elderly: what is the optimal level of intake? *Nutrients*, 2016, 8: 359
- [58] Nowson C, O'Connell S. Protein requirements and recommendations for older people: a review. *Nutrients*, 2015, 7: 6874-99
- [59] Lee BC, Kaya A, Ma S, et al. Methionine restriction extends lifespan of *Drosophila melanogaster* under conditions of low amino-acid status. *Nat Commun*, 2014, 5: 3592
- [60] Fontana L, Cummings NE, Arriola Apelo SI, et al. Decreased consumption of branched-chain amino acids improves metabolic health. *Cell Rep*, 2016, 16: 520-30
- [61] Richardson NE, Konon EN, Schuster HS, et al. Lifelong restriction of dietary branched-chain amino acids has sex-specific benefits for frailty and lifespan in mice. *Nat Aging*, 2021, 1: 73-86
- [62] Lee C, Raffaghello L, Brandhorst S, et al. Fasting cycles retard growth of tumors and sensitize a range of cancer cell types to chemotherapy. *Sci Transl Med*, 2012, 4: 124ra27
- [63] Wei M, Brandhorst S, Shelehchi M, et al. Fasting-mimicking diet and markers/risk factors for aging, diabetes, cancer, and cardiovascular disease. *Sci Transl Med*, 2017, 9: eaa18700
- [64] Sherman H, Frumin I, Gutman R, et al. Long-term restricted feeding alters circadian expression and reduces the level of inflammatory and disease markers. *J Cell Mol Med*, 2011, 15: 2745-59
- [65] Woodie LN, Luo Y, Wayne MJ, et al. Restricted feeding for 9h in the active period partially abrogates the detrimental metabolic effects of a Western diet with liquid sugar consumption in mice. *Metabolism*, 2018, 82: 1-13
- [66] Chaix A, Zarrinpar A, Miu P, et al. Time-restricted feeding is a preventative and therapeutic intervention against diverse nutritional challenges. *Cell Metab*, 2014, 20: 991-1005
- [67] Le Couteur DG, McLachlan AJ, Quinn RJ, et al. Aging biology and novel targets for drug discovery. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2012, 67: 168-74
- [68] López-Lluch G, Navas P. Calorie restriction as an intervention in ageing. *J Physiol*, 2016, 594: 2043-60
- [69] Efeyan A, Comb WC, Sabatini DM. Nutrient-sensing mechanisms and pathways. *Nature*, 2015, 517: 302-10
- [70] Stanfel MN, Shamieh LS, Kaerberlein M, et al. The TOR pathway comes of age. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1790: 1067-74
- [71] Yuan HX, Xiong Y, Guan KL. Nutrient sensing, metabolism, and cell growth control. *Mol Cell*, 2013, 49: 379-87
- [72] Chantranupong L, Wolfson RL, Sabatini DM. Nutrient-sensing mechanisms across evolution. *Cell*, 2015, 161: 67-83
- [73] Saxton RA, Sabatini DM. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease. *Cell*, 2017, 169: 361-71
- [74] Ferreira-Marques M, Carvalho A, Cavadas C, et al. PI3K/AKT/MTOR and ERK1/2-MAPK signaling pathways are involved in autophagy stimulation induced by caloric restriction or caloric restriction mimetics in cortical neurons. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13: 7872-82
- [75] Johnson SC, Rabinovitch PS, Kaerberlein M. mTOR is a key modulator of ageing and age-related disease. *Nature*, 2013, 493: 338-45
- [76] Cantó C, Auwerx J. Calorie restriction: is AMPK a key sensor and effector? *Physiology (Bethesda)*, 2011, 26: 214-24
- [77] Burkewitz K, Zhang Y, Mair WB. AMPK at the nexus of energetics and aging. *Cell Metab*, 2014, 20: 10-25
- [78] Niemann B, Li L, Simm A, et al. Caloric restriction reduces sympathetic activity similar to β -blockers but conveys additional mitochondrio-protective effects in aged

- myocardium. *Sci Rep*, 2021, 11: 1931
- [79] Mair W, Morantte I, Rodrigues AP, et al. Lifespan extension induced by AMPK and calcineurin is mediated by CRTC-1 and CREB. *Nature*, 2011, 470: 404-8
- [80] Burkewitz K, Morantte I, Weir HJM, et al. Neuronal CRTC-1 governs systemic mitochondrial metabolism and lifespan via a catecholamine signal. *Cell*, 2015, 160: 842-55
- [81] McCarty MF. Chronic activation of AMP-activated kinase as a strategy for slowing aging. *Med Hypotheses*, 2004, 63: 334-9
- [82] Martin-Montalvo A, Mercken EM, Mitchell SJ, et al. Metformin improves healthspan and lifespan in mice. *Nat Commun*, 2013, 4: 2192
- [83] Cantó C, Gerhart-Hines Z, Feige JN, et al. AMPK regulates energy expenditure by modulating NAD⁺ metabolism and SIRT1 activity. *Nature*, 2009, 458: 1056-60
- [84] Ma L, Wang R, Wang H, et al. Long-term caloric restriction activates the myocardial SIRT1/AMPK/PGC-1 α pathway in C57BL/6J male mice. *Food Nutr Res*, 2020, 64: 3668
- [85] Hsieh CC, DeFord JH, Flurkey K, et al. Effects of the Pit1 mutation on the insulin signaling pathway: implications on the longevity of the long-lived Snell dwarf mouse. *Mech Ageing Dev*, 2002, 123: 1245-55
- [86] Milman S, Atzmon G, Huffman DM, et al. Low insulin-like growth factor-1 level predicts survival in humans with exceptional longevity. *Aging Cell*, 2014, 13: 769-71
- [87] Pan H, Finkel T. Key proteins and pathways that regulate lifespan. *J Biol Chem*, 2017, 292: 6452-60
- [88] Jiang Y, Yan F, Feng Z, et al. Signaling network of forkhead family of transcription factors (FOXO) in dietary restriction. *Cells*, 2019, 9: 100
- [89] Argentino DP, Dominici FP, Al-Regaiey K, et al. Effects of long-term caloric restriction on early steps of the insulin-signaling system in mouse skeletal muscle. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2005, 60: 28-34
- [90] Weiss EP, Racette SB, Villareal DT, et al. Improvements in glucose tolerance and insulin action induced by increasing energy expenditure or decreasing energy intake: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*, 2006, 84: 1033-42
- [91] Kenyon CJ. The genetics of ageing. *Nature*, 2010, 464: 504-12
- [92] Willcox BJ, Donlon TA, He Q, et al. FOXO3A genotype is strongly associated with human longevity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105: 13987-92
- [93] Goto T, Takano M. Transcriptional role of FOXO1 in drug resistance through antioxidant defense systems. *Adv Exp Med Biol*, 2009, 665: 171-9
- [94] Minor RK, Allard JS, Younts CM, et al. Dietary interventions to extend life span and health span based on calorie restriction. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2010, 65: 695-703
- [95] Guarente L, Kenyon C. Genetic pathways that regulate ageing in model organisms. *Nature*, 2000, 408: 255-62
- [96] Gerhart-Hines Z, Rodgers JT, Bare O, et al. Metabolic control of muscle mitochondrial function and fatty acid oxidation through SIRT1/PGC-1 α . *EMBO J*, 2007, 26: 1913-23
- [97] Mercken EM, Mitchell SJ, Martin-Montalvo A, et al. SIRT2104 extends survival of male mice on a standard diet and preserves bone and muscle mass. *Aging Cell*, 2014, 13: 787-96
- [98] Sinclair DA, Guarente L. Small-molecule allosteric activators of sirtuins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2014, 54: 363-80
- [99] Laeger T, Henagan TM, Albarado DC, et al. FGF21 is an endocrine signal of protein restriction. *J Clin Invest*, 2014, 124: 3913-22
- [100] Lees EK, Król E, Grant L, et al. Methionine restriction restores a younger metabolic phenotype in adult mice with alterations in fibroblast growth factor 21. *Aging Cell*, 2014, 13: 817-27
- [101] Stone KP, Wanders D, Orgeron M, et al. Mechanisms of increased *in vivo* insulin sensitivity by dietary methionine restriction in mice. *Diabetes*, 2014, 63: 3721-33
- [102] Chau MD, Gao J, Yang Q, et al. Fibroblast growth factor 21 regulates energy metabolism by activating the AMPK-SIRT1-PGC-1 α pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107: 12553-8
- [103] Redman LM, Martin CK, Williamson DA, et al. Effect of caloric restriction in non-obese humans on physiological, psychological and behavioral outcomes. *Physiol Behav*, 2008, 94: 643-8