

本文引用:刘瑾,周磊,卜兰兰,成绍武,郑熙隆.秀丽隐杆线虫在中药抗衰老研究中的应用[J].湖南中医药大学学报,2022,42(9):1586-1592.

秀丽隐杆线虫在中药抗衰老研究中的应用

刘瑾,周磊,卜兰兰,成绍武*,郑熙隆*
(湖南中医药大学,湖南长沙410208)

[摘要] 中药作为一种毒副作用少的天然物质,在抗衰老研究领域有巨大的潜力。本文就近年来以秀丽隐杆线虫为动物模型,探索中药通过对多种信号通路及衰老相关基因的调控发挥抗衰老作用的研究进行综述,为深入探索中药延缓衰老的生物活性和分子机制提供理论依据和试验参考。

[关键词] 中药;衰老;抗衰老;秀丽隐杆线虫;衰老动物模型;信号通路;作用机制

[中图分类号]R285.5 **[文献标志码]**A **[文章编号]**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2022.09.029

Application of *Caenorhabditis elegans* against aging in traditional Chinese medicine

LIU Jin, ZHOU Lei, BU Lanlan, CHENG Shaowu*, ZHENG Xilong*
(Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

[Abstract] Traditional Chinese medicine, as the natural substance with low toxic and side effects, has great potential in anti-aging research. This paper reviews the recent studies on the anti-aging effects of traditional Chinese medicine through the regulation of various signaling pathways and aging-related genes using *Caenorhabditis elegans*, so as to provide theoretical basis and experimental reference for further exploration of the biological activities and molecular mechanisms of traditional Chinese medicine in delaying aging.

[Keywords] traditional Chinese medicine; aging; anti-aging; *Caenorhabditis elegans*; aging animal model; signaling pathway; mechanism of action

衰老是一个复杂的、多因素相互作用所决定的必然的生理过程^[1],并且伴随多种疾病的发生,如代谢性疾病^[2]、心血管疾病^[3]、呼吸系统疾病^[4]、自身免疫性疾病^[5]和神经系统疾病^[6]等。研究表明,药物治疗法能有效延缓衰老,对衰老相关疾病也具有积极作用。阿司匹林和二氢双胍是常用的合成抗衰老药物^[7-8],但这两个药物分别会产生凝血系统和消化系统的不良反应^[9-10]。因此,寻找一种安全有效的抗衰老药物具有挑战性。中医作为数千年的中华文明最重要的成就之一,是在与疾病斗争和总结经验中形成和发展的医学科学^[11]。在中医理论指导下,中药具

有延年益寿、防治衰老相关疾病等作用,并逐渐得到国际认可。例如,姜黄素是一种多酚类物质,是姜黄的活性成分,具有抗氧化、抗炎、抗微生物等生理活性,作为抗衰老药物,具有很大的发展潜力^[12-13]。中药在预防和治疗衰老相关疾病中起到了重要作用,了解其分子机制和抗衰老作用,有望将中医药更广泛地应用于临床。

由于人类老龄化的复杂性质,利用药物干预或基因敲除的衰老动物模型,为衰老研究提供了极大的便利。近年来,国内外多项研究采用脊椎动物和无脊椎动物模型探索衰老的奥秘,并在预防或延缓年

[收稿日期]2021-08-25

[基金项目]国家自然科学基金面上项目(82074046);湖南省科技厅湖南创新型省份建设专项(2019RS1064);湖南省教育厅科研项目(19K06)。

[第一作者]刘瑾,女,硕士,研究方向:神经生物学与中药抗衰老研究。

[通信作者]*成绍武,男,教授,博士,博士研究生导师,E-mail: scheng@hnucm.edu.cn;郑熙隆,男,教授,博士,博士研究生导师,E-mail: zhengxl2012@sina.com。

龄相关疾病方向做出了巨大贡献^[14]。出于对衰老实验研究所需经济成本、时间消耗及复杂的实验设计的考虑,多数研究人员更倾向于选用无脊椎生物作为衰老研究的动物模型,如秀丽隐杆线虫(以下简称“线虫”)。本文综述了线虫衰老的生理特点和重要信号通路,论述了线虫作为衰老模型的优势与局限,归纳了常用线虫衰老模型及近年来以线虫为动物模型的中药抗衰老相关研究进展,为中药抗衰老的研发及其抗衰老机制的阐明提供参考依据。

1 衰老的研究进展

衰老的研究一直备受关注,并且关于衰老的基础研究理论繁多。衰老自由基学说由科学家 HARMAN 于 1956 年提出^[15],现已成为应用最广泛的理论之一。衰老自由基学说认为机体衰老的相关变化源于机体受到内、外环境的影响,造成抗氧化酶活性下降,体内活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)物质过剩,最终破坏氧化还原系统的平衡,导致机体氧化损伤^[16]。随着研究的深入,1972 年, HARMAN 完善了自由基学说,发现人体在代谢过程中产生的 ROS 来自于线粒体呼吸链,提出了线粒体衰老概念^[17-18]。随着实际年龄的增长,细胞压力和损伤增加,伴随着 ROS 水平增加,以维持稳态。当 ROS 水平超过阈值,会加重年龄相关的损害^[19]。

2 线虫在抗衰老研究中的优势

2.1 线虫衰老的生理特点

线虫是一种以多种细菌为食的无害、非寄生、自由生活的真核生物,其种群生存特征可以揭示衰老进程的信息^[20]。线虫在食物充足、最适温度(20℃)条件下,从受精卵开始发育,经过 4 个阶段,每个幼虫阶段之间经历 1 次蜕皮,最后 1 次蜕皮后成为自我受精生殖的雌雄同体成虫,它们经历行为和生理衰退,最终发生死亡,寿命为 21 d 左右^[21]。在实验操作中,线虫模型具有易操作、易观察等优势。线虫基因组测序完整并且公开,与人类同源基因高达 60%~80%,并有 40% 人类疾病相关基因^[22]。其分子生物学工具可操作性强,如:利用全基因组核糖核酸干扰(ribonucleic acid interference, RNAi),筛选影响细胞发育和功能的突变体,现有的全基因组 RNAi 库为科学研究提供了极大便利^[23]。非侵入性光学荧光蛋白标记蛋白质,包括绿色荧光蛋白(green fluorescent protein, GFP),已广泛用于研究基因表达、蛋白质定位以及阐明细胞信号通路^[24]。这些方法有助于研究

从细胞器到整个生物体在发育和衰老过程中的正常功能和功能障碍的分子机制,并且符合动物伦理学要求。

2.2 胰岛素/IGF-1 信号通路在线虫衰老中的作用

胰岛素和 IGF-1 信号通路(insulin and IGF-1 signaling, IIS)是第一个被证明参与寿命调控的信号通路^[25]。IIS 途径是在进化过程中调控衰老的最保守途径,存在于多种物种,从低等生物到哺乳动物,包括人类^[26]。在线虫中,IIS 途径参与调节代谢、行为、生长、发育和寿命。线虫体内 IIS 途径由胰岛素样肽配体结合胰岛素/IGF-1 跨膜受体(insulin-like growth factor receptor, IGFR)同源 DAF-2 启动,DAF-2/IGFR 激活导致磷酸肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)同源 AGE-1 招募和激活,进而激活丝氨酸/苏氨酸激酶 PDK-1、AKT-1 和 AKT-2,最终 AKT 蛋白磷酸化转录因子 DAF-16/叉头转录因子(forkhead box O, FOXO),阻止转录因子入核,从而对生物体的寿命及相关代谢产生影响^[27]。daf-2 和 age-1 单基因突变体的寿命较野生型的寿命明显延长,它们寿命的延长取决于基因缺失导致的 IIS 信号通路下调,使得未磷酸化的 FOXO/DAF-16 被转运至细胞核内,以促进生物体内长寿相关基因的转录,开始展开一系列反应,包括氧化应激反应,从而延长寿命和增强氧化应激机制^[28]。在氧化应激或热应激条件下,DAF-16 能激活超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD),能清除体内过多的自由基,减少氧化损伤,起到延长寿命的效应^[29]。

3 线虫衰老模型在中药抗衰老研究中的应用

中医在几千年的传承与实践,在延年益寿方面做了不断的探索和研究,积累了丰富的临床经验,形成了独特的理论体系。我国古代医籍中有关抗衰老的药物颇多,如《神农本草经》中载有“延年”功效的药物有 53 种,具有“不老”功效的药物 69 种;《本草纲目》中载有“耐老”“增年”的药物有 237 种^[30]。现代中医学研究者针对常用抗衰老中药的药效成分和作用机制等多方面进行了深入研究,逐步完善了传统延年药物的化学成分,形成了中药抗衰老研究体系。近年来,利用线虫衰老模型,探索中药抗衰老作用的研究涌现,如人参^[31]、当归^[32]、甘草^[33]、生地黄^[34]、姜黄素^[12-13]、鹿茸^[35]、薏苡仁^[36]、黄芪^[37]等。详见表 1。

3.1 自然衰老线虫模型的应用

寿命是反映药物是否延缓衰老最直观、最有说服力的指标,因此寿命曲线分析成为最重要的实验

表 1 以线虫为模型的中药抗衰老潜在机制研究

中药提取物	线虫模型	潜在抗衰老作用机制	参考文献
人参总皂苷	自然衰老模型;氧化应激模型;7 mmol/L 过氧化氢;基因突变模型; <i>skn-1(zu67)</i> 、 <i>daf-16(mu86)</i>	抑制 IIS, 激活抗氧化, 延长线虫寿命	[31]
当归水解蛋白	自然衰老模型;氧化应激模型;70 mmol/L 百草枯	提高 SOD、CAT 等活性, 发挥抗氧化活性, 延长线虫寿命	[32]
甘草乙醇提取物	自然衰老模型;氧化应激模型;150 mmol/L 胡桃醌	提高抗氧化能力, 延长线虫寿命	[33]
地黄多糖	自然衰老模型;氧化应激模型;70 mmol/L 百草枯;基因突变模型; <i>daf-16(mu86)</i>	抑制 IIS, 延长线虫寿命, 并作用于 <i>daf-2</i> 和 <i>daf-16</i> 基因	[34]
姜黄素	自然衰老模型;氧化应激模型;250 μ mol/L 胡桃醌;基因突变模型; <i>mev-1(kn-1)</i> 、 <i>daf-2(e1368)</i>	提高氧化应激的抵抗力, 降低 ROS, 延长线虫寿命	[12-13]
鹿茸甲醇	自然衰老模型;氧化应激模型;基因突变模型; <i>clk-1(qm30)</i> 、 <i>daf-2(e1368)</i> 、 <i>skn-1(zu67)</i>	通过线粒体 <i>clk-1</i> 途径, 抗氧化应激, 清除 ROS, 延长线虫寿命	[35]
薏苡仁油	自然衰老模型;氧化应激模型;300 mmol/L 百草枯;基因突变模型; <i>mev-1(kn1)</i> 、 <i>daf-16(mu86)</i> 、 <i>daf-2(e1368)</i> 、 <i>hsf-1(sy441)</i>	主要通过调控 <i>daf-16</i> 及其下游基因(<i>sod-3</i> 、 <i>hsp-16.2</i> 和 <i>gst-4</i>), 延长线虫寿命, 并增强抗逆性	[36]
黄芪甲苷	自然衰老模型;氧化应激模型;百草枯 5 mmol/L;基因突变模型; <i>ctl-1(ok1242)</i> 、 <i>ctl-2(ok1137)</i> 、 <i>ctl-3(ok2042)</i> 、 <i>daf-16(mu86)</i>	抑制 IIS 途径, 提高抗氧化能力, 提高 SOD 和 CAT 的活性, 延长线虫寿命	[37]

指标之一。寿命相关研究实验采用同步化的线虫, 记录死亡及存活数量, 绘制寿命曲线, 比较分析组与组之间的平均寿命、中位生存期和最长寿命^[38]。线虫老龄化标志明显, 随着年龄的增长体长缩短, 肠道萎缩、性腺退化、运动能力(咽泵速率、咽抽动)及繁殖能力下降等^[39], 这些特征均为实验提供了丰富的观测指标。因此, 线虫为中药抗衰老研究提供了经典的衰老模型。人参为五加科植物人参的干燥根, 在《神农本草经·卷二》中, 有“明目开心益智, 久服轻身延年”的记载^[40]。人参抗衰老成分主要为人参皂苷和人参多糖, 现代研究发现, 其具有清除 ROS、减少脂质过氧化物、抗氧化、抗疲劳的作用, 并且能缓解与衰老相关的记忆力下降等^[41]。WANG 等^[31]发现, 人参提取物人参总皂苷(total ginsenosides, TGS)延长了线虫的寿命, 延迟了线虫运动能力的下降, 缓解了线虫与年龄相关的身体衰退的症状。研究人员通过测量线虫衰老模型中的自发荧光脂褐素积累, 证明 TGS 改善了线虫的健康状况^[41]。研究人员发现 Rg1、Re 和 Rb1 是抗氧化活性和延缓衰老的主要有效成分^[31]。这与人参皂苷 Rg1 通过减轻神经系统炎症水平、提高抗氧化损伤能力, 改善衰老小鼠记忆能力的研究结果相佐证^[41]。

3.2 氧化应激线虫模型的应用

衰老自由基学说提出细胞内 ROS 的产生与抗氧化防御活动之间的微妙平衡是细胞氧化还原平衡的关键^[46]。在正常条件下, 机体 ROS 的产生和消除维持动态平衡, 其中多余的 ROS 在很大程度上被复杂的抗氧化系统所拮抗, 包括抗氧化剂酶清除剂 SOD 和过氧化氢酶(catalase, CAT)等, 而当某些外

部和内部因素引起 ROS 水平急剧增加时, 抗氧化防御系统被破坏, 造成大分子破坏, 从而导致疾病甚至死亡^[42]。在氧化应激实验中, 大多数长寿线虫突变体表现出对胡桃醌或百草枯诱导的氧化应激的抗性增强^[43]。因此, 氧化应激实验中常使用强氧化剂建立衰老线虫模型, 通过寿命曲线分析、ROS 和抗氧化酶水平检测, 以及 SOD-3、DAF-16、DAF-2 等 GFP 荧光标记线虫荧光强度检测等试验, 评估其抗氧化能力来筛选药物。在中药抗衰老的机制研究中, 氧化应激模型常被应用于探索中药抗氧化能力与延缓衰老之间的关联。

当归为伞形科植物当归的干燥根, 《神农本草经·卷二》谓本品: “主咳逆上气, 温疟, 寒热, 洗洗在皮肤中, 妇人漏下绝子, 诸恶疮疥, 金疮。”^[40]《本草纲目·草部十二卷》谓本品: “主治女性月经不调、不孕。”^[44]现广泛用于促进血液循环, 在欧美也被用作女性的保健食品^[45]。现代研究发现, 当归提取物当归多糖具有抗氧化和神经保护作用^[46]。WANG 等^[32]发现, 当归蛋白水解物能够通过提高抗氧化活性, 延缓线虫的衰老。

甘草为豆科植物甘草的干燥根和根茎, 《神农本草经·卷二》谓之“主五脏六腑寒热邪气, 坚筋骨, 长肌肉倍力气”^[40]。现代研究发现, 甘草提取物具有抗过敏、抗炎活性、促进溃疡愈合等药理活性^[47]。REIGADA 等^[33]发现, 甘草乙醇提取物使暴露于氧化剂胡桃醌的线虫的存活率大幅度增加, 提高了线虫 CAT 活性, 增强了抗氧化活性。

3.3 基因突变线虫模型的应用

除了线虫自然衰老模型、氧化应激模型, 突变体

表2 线虫衰老相关基因的人类同源基因、功能及线虫突变体寿命

线虫基因	人类直系同源	基因功能	突变体	突变体寿命较野生线虫寿命增减百分比	参考文献
<i>age-1</i>	磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸 3-激酶催化亚基 α 、磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸 3-激酶催化亚基 δ	PI3K p110 催化亚基的同源物	<i>age-1(hx546)</i>	延长 40%~850%	[48]
<i>daf-2</i>	IGF1R	IIS 受体的同源物	<i>daf-2(e1370)</i>	延长 133%~224%	[49]
<i>daf-16</i>	FOXO	IIS 信号通路下游转录因子	<i>daf-16(mu86)</i>	缩短 27%~30%	[49]
<i>gas-1</i>	泛醌氧化还原酶核心亚基 S2	编码线粒体电子传递链复合物 I 的亚基	<i>gas-1(qm150)</i>	缩短 25%~34%	[50]
<i>mev-1</i>	琥珀酸脱氢酶复合亚基 C	编码线粒体电子传递链复合物 II 的细胞色素 b 大亚基	<i>mev-1(sdhc-1)</i>	缩短 30%~37%	[51]
<i>isp-1</i>	泛醇细胞色素 c 还原酶, 铁硫蛋白 1	编码线粒体电子传递链复合物 III 的铁硫蛋白	<i>isp-1(qm150)</i>	延长 62%~138%	[52]
<i>clk-1</i>	辅酶 Q7	编码线粒体羟化酶, 参与线粒体内膜上辅酶 Q 的合成	<i>clk-1(qm30)</i>	延长 20%~50%	[53]

也常被用于中药或其活性成分的抗衰老研究。线虫衰老的研究主要集中在识别影响寿命的因素和分析其可能的衰老机制。已知寿命及年龄相关表型的突变株(详见表 2)可以作为实验对照,对药物筛选以及研究药物抗衰老机制起到很大的帮助。

3.3.1 IIS 通路关键基因突变线虫模型的应用 线虫 IIS 信号通路相关突变体具有良好的特性,常用于衰老研究。DAF-2、AGE-1 和 DAF-16 在线虫中编码了 IIS 信号通路的关键成员。AGE-1 是 IIS 通路的核心成分,位于 DAF-2 胰岛素受体下游,DAF-16/FOXO 因子上游,具有调节代谢、寿命、应激抗性作用^[54]。*age-1(hx546)* 等位基因突变是第一个线虫长寿突变品系,与野生型基因型相比,抗逆性明显增强^[48]。*daf-2(e1370)* 等位基因突变线虫的寿命是野生型线虫的寿命的两倍^[49]。*daf-16* 编码 FOXO 同源物,作为核心的衰老相关基因,是包括 IIS 通路在内的多个衰老相关信号通路的下游靶点。*daf-16* 与其他基因直接相互作用,作为转录因子作用于许多靶基因,通过调节抗氧化活性,从而延长线虫寿命。其突变体 *daf-16(mu86)* 寿命与野生型线虫相比明显缩短,抗性降低^[49]。研究人员利用以上常见的突变体,发现 IIS 通路可能是中药抗衰老的关键路径之一^[41]。

地黄为玄参科、地黄属植物的根茎,《神农本草经·卷二》谓地黄:“主折跌、绝筋、伤中。逐血痹、填骨髓、长肌肉。”^[40]根据不同的炮制方法可分为生地黄与熟地黄。其中熟地黄具有抗炎、抗菌、抗肿瘤及保护心血管等功能,现已广泛应用于临床^[55]。YUAN 等^[34]利用线虫模型及其突变体,证明了生地黄中的

提取物地黄多糖可以通过 IIS 途径,调节 *daf-16*、*daf-2* 基因,增强抗氧化应激能力,延长线虫寿命。

姜黄为姜科植物姜黄的干燥根茎,《本草纲目·草部卷十四》中记载:“治风痹臂痛。”^[44]其提取物具有抗氧化、清除氧自由基、抗人类免疫缺陷病毒、抗纤维化以及防癌抗癌等作用^[12]。近期大量以突变线虫为模型的研究证明,姜黄素通过激活长寿相关信号通路,增强了氧化应激抵抗力,延长了线虫寿命,提高了老年线虫的活动力^[12-13,56]。

3.3.2 线粒体相关基因突变线虫模型的应用 线粒体内电子传递链(electron transport chain, ETC)是产生 ROS 的主要场所(详见图 1),也是影响寿命的关键因素^[57]。电子从复合物 I、复合物 II 转移至辅酶 Q(又称泛醌),复合物 III 将电子从辅酶 Q 传递到细胞色素 C(cytochrome, Cyt C),在此过程中将质子从基质转移到线粒体膜间隙。复合物 IV 将电子从 Cyt C 转移至已激活的氧分子,两者结合生成水,同时将质子转移至线粒体膜间隙,形成电化学梯度。同时,电子在复合物处泄漏,以一定的比例形成 ROS 等过氧化物,被释放到线粒体基质中^[58]。线粒体 ETC 中复合体基因突变线虫的寿命较野生线虫的寿命,有不同程度的延长或缩短(详见表 2)。*gas-1* 基因编码线粒体复合物 I 的亚基;与野生型线虫相比,*gas-1* 突变体线粒体结构正常,对氧化应激敏感,ROS 生产增加,突变体寿命缩短^[50]。*mev-1* 基因编码线粒体呼吸链复合物 II 的亚基;*mev-1* 突变体能量代谢异常,线粒体内 ROS 生成增加,对氧化应激敏感性增加,寿命缩短^[51]。*ips-1* 基因编码线粒体 ETC 复合体

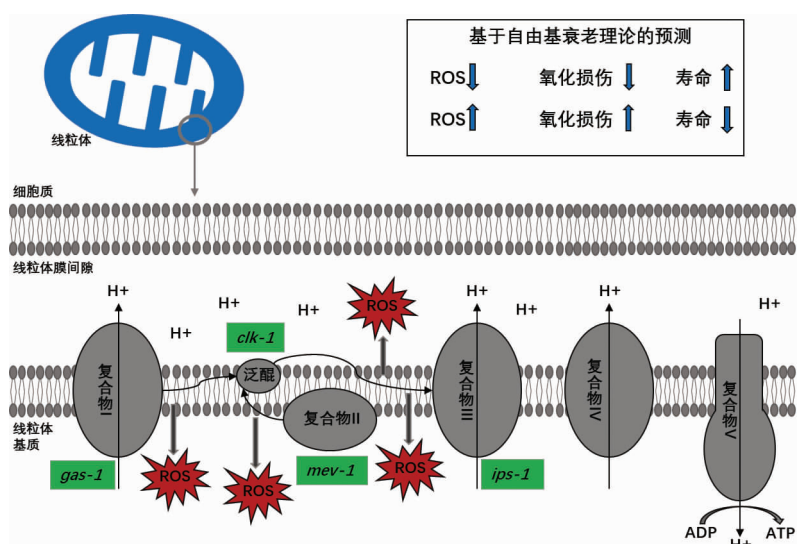


图1 线粒体呼吸链中 ATP 和 ROS 的产生位点图

注:绿色代表影响线虫的突变基因。

Ⅲ的亚基;*isp-1* 突变体 SOD-3 表达水平较野生线虫升高,寿命延长^[52]。*clk-1* 基因编码脱甲氧基泛醌羟化酶,是合成泛醌所必需的;*clk-1* 突变体的线粒体内 ROS 增加,*sod-2*、*sod-3* mRNA 升高,寿命延长^[53]。以上突变体在中药抗衰研究中,常被用来明确中药抗衰作用是否与线粒体损伤相关。

鹿茸为梅花鹿或马鹿的雄鹿未骨化而带茸毛的幼角,《神农本草经·卷二》中称其:“主治漏下恶血,寒热,惊痫,益气,强志。”^[40]鹿茸中的多肽和蛋白质被广泛报道具有抗衰老和促进健康的生物学活性^[59]。WANG 等^[35]发现,鹿茸提取物鹿茸甲醇增加了线虫 *daf-16*、*gst-4*、*sod-3* mRNA 的表达,促进了 DAF-16 入核,提高了 GST-4 荧光表达,降低了线虫体内 ROS,提高了线虫的抗氧化活性。研究人员利用突变体 *clk-1* 的寿命分析,证明其作用于线粒体呼吸链,增加了抗氧化应激基因表达,延长了线虫在氧化应激下的存活率^[35]。

薏苡仁为禾本科植物薏苡的干燥成熟种仁,《神农本草经·卷二》载:“主筋急拘挛不可屈伸,风湿痹,下气,久服轻身益气。”^[40]现代医学研究表明,薏苡仁提取物具有降低胆固醇及低密度脂蛋白、降血脂和抗氧化等作用^[60]。CHEN 等^[36]发现薏苡仁油延长了线虫正常及氧化应激状态下的寿命,减少了体内 ROS 水平,上调了 *daf-16* 及其下游基因 *sod-3*、*gst-4* mRNA 水平,增强了 SOD-3 的荧光表达,证明其具有抗衰老及抗氧化应激的效应;并利用突变体 *mev-1(kn-1)*、*daf-16(mu86)* 进行了寿命曲线分析,阐明了薏苡仁油抗氧化应激依赖于 *daf-16* 和 *mev-1* 基因,表明其抗衰老效应可能与 IIS 信号通路及线粒体功能相关。

黄芪为豆科植物蒙古黄芪的根,最早记载于《神农本草经·卷二》,有“主痈疽,久败疮,排脓止痛”之功效^[40]。黄芪提取物现已广泛用于治疗炎症、病毒及癌症的临床治疗^[61]。ZHANG 等^[37]发现在氧化应激、热应激和正常条件下,经黄芪甲苷处理的线虫寿命较野生线虫寿命大幅度延长;同时,黄芪甲苷增强了线虫 SOD 和 CAT 的活性,降低了线虫中葡萄糖的含量;并且发现 *sod-1*、*sod-2*、*sod-3*、*sod-4*、*sod-5*、*ctl-1*、*ctl-2*、*ctl-3* 和 *daf-16* 的突变体寿命不会随着黄芪甲苷处理而改变。这些结果表明,黄芪甲苷通过提高抗氧化能力以及调节部分 IIS 通路的活性,实现了对线虫年龄相关的功能衰退的改善和寿命的延长。

4 总结与展望

全球人口老龄化问题给社会稳定、经济发展和医疗健康带来了巨大的挑战,延缓衰老、防治老年病、提高生命质量已成为社会迫切需要解决的问题。由于西药的诸多不良反应给本就体弱的老年患者带来了更重的负担,中药以其独特的优势在抗衰老的研究中占据越来越重要的地位。中药抗衰老的优势主要在于其宏观辨证和用药精当,而其发挥更重要的科学意义和临床价值,也离不开科学发展与创新性研究。通过系统的科学发展与创新研究,从微观层面(如药效靶点、信号通路、作用通路等)揭示了中药防治衰老及其相关疾病的分子机制和药效物质基础,进一步证明中药在延缓衰老、防治衰老相关疾病中的价值,为中医药发展增添了活力。微观和宏观相结合,充分发挥其优势,加快中药抗衰老研究的进程,为抗衰老新药研发和临床合理应用提供科学依

据和参考,为开发潜在的医疗措施开辟了新的道路,为健康老龄化的发展、老年人生活质量的改善做出了巨大贡献。

本文从线虫模型的角度出发,分析了线虫与衰老相关的信号通路和机制,介绍了3种线虫模型及其应用,归纳总结了利用不同线虫模型探索中药或其活性成分延缓衰老的机制。为今后中药抗衰老研究合理选用线虫衰老模型、筛选抗衰老潜在活性成分、降低药物毒副作用和阐明药物作用靶点及作用机制等提供了参考依据。

参考文献

- [1] SCHUMACHER B, POTHOF J, VIJG J, et al. The central role of DNA damage in the ageing process[J]. *Nature*, 2021, 592(7856): 695–703.
- [2] PILLON N J, LOOS R J F, MARSHALL S M, et al. Metabolic consequences of obesity and type 2 diabetes: Balancing genes and environment for personalized care[J]. *Cell*, 2021, 184(6): 1530–1544.
- [3] LACOLLEY P, REGNAULT V, SEGERS P, et al. Vascular smooth muscle cells and arterial stiffening: Relevance in development, aging, and disease[J]. *Physiological Reviews*, 2017, 97(4): 1555–1617.
- [4] ZHANG Y R, XU W, ZHANG W, et al. Modifiable risk factors for incident dementia and cognitive impairment: An umbrella review of evidence[J]. *Journal of Affective Disorders*, 2022, 314: 160–167.
- [5] CHINTAPULA U, CHIKATE T, SAHOO D, et al. Immunomodulation in age-related disorders and nanotechnology interventions[J]. *Wiley interdisciplinary reviews—Nanomedicine and nanobiotechnology*. 2022: e1840.
- [6] CUNNANE S C, TRUSHINA E, MORLAND C, et al. Brain energy rescue: an emerging therapeutic concept for neurodegenerative disorders of ageing[J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2020, 19(9): 609.
- [7] CHEN J, OU Y, LI Y, et al. Metformin extends *C. elegans* lifespan through lysosomal pathway[J]. *Elife*. 2017, 6: e31268.
- [8] ZHU Y, CAI Q, ZHENG X, et al. Aspirin positively contributes to drosophila intestinal homeostasis and delays aging through targeting imd[J]. *Aging Disease*, 2021, 12(7): 1821–1834.
- [9] DE VRIES ST, DENIG P, EKHART C, et al. Sex differences in adverse drug reactions of metformin: a longitudinal survey study[J]. *Drug Safety*, 2020, 43(5): 489–495.
- [10] KEDIR HM, SISAY EA, ABIYE AA. Enteric-Coated aspirin and the risk of gastrointestinal side effects: a systematic review[J]. *International Journal of General Medicine*, 2021, 14: 4757–4763.
- [11] LIU S, ZHU J J, LI J C. The interpretation of human body in traditional Chinese medicine and its influence on the characteristics of TCM theory[J]. *Anatomical record*, 2021, 304(11): 2559–2565.
- [12] LEE W H, LOO C Y, YOUNG P M, et al. Recent advances in curcumin nanoformulation for cancer therapy[J]. *Expert Opin on Drug Delivery*. 2014, 11(8): 1183–1201.
- [13] ALAVI M, MOETASAM ZORAB M, ASHENGROPH M, et al. Antibacterial and wound healing applications of curcumin in micro and nano-scaffolds based on chitosan, cellulose, and collagen[J]. *Molecular and Cellular Biology*. 2022, 68(3): 9–14.
- [14] PARTRIDGE L, FUENTEALBA M, KENNEDY B K. The quest to slow ageing through drug discovery[J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2020, 19(8): 513–532.
- [15] HARMAN D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry[J]. *Journals of Gerontology*, 1956, 11(3): 298–300.
- [16] SIES H, JONES D P. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2020, 21(7): 363–383.
- [17] SHARMA GN, GUPTA G, SHARMA P. A comprehensive review of free radicals, antioxidants, and their relationship with human ailments[J]. *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*, 2018, 28(2): 139–154.
- [18] HARMAN D. The biologic clock: the mitochondria[J]. *Journal of The American Geriatrics Society*, 1972, 20(4): 145–147.
- [19] LOPEZ-OTIN C, BLASCO MA, PARTRIDGE L, et al. The hallmarks of aging[J]. *Cell*, 2013, 153(6): 1194–1217.
- [20] MOLINA-GARCIA L, BARRIOS A. Animal behaviour: shifting attention in order to disperse[J]. *Current Biology*, 2021, 31(20): R1397–R1400.
- [21] DOLESE D A, JUNOT M P, GHOSH B, et al. Degradative tubular lysosomes link pexophagy to starvation and early aging in *C. elegans*[J]. *Autophagy*, 2021, 18(7): 1522–1533.
- [22] HOBERT O. Homeobox genes and the specification of neuronal identity[J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2021, 22(10): 627–636.
- [23] XU F, GUANG S, FENG X. Distinct nuclear and cytoplasmic machineries cooperatively promote the inheritance of RNAi in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Biologie Cellulaire*, 2018, 110(10): 217–224.
- [24] O'HAGAN R, TOPALIDOU I. Fixation and immunostaining of endogenous proteins or post-translational modifications in *caenorhabditis elegans*[J]. *Bio-Protocol*, 2021, 11(19): e4172.
- [25] MURPHY C T, HU P J. Insulin/insulin-like growth factor signaling in *C. elegans*[J]. *WormBook: The Online Review of C. elegans Biology*, 2018, 26: 1–43.
- [26] ALTINTAS O, PARK S, LEE S J. The role of insulin/IGF-1 signaling in the longevity of model invertebrates, *C. elegans* and *D. melanogaster*[J]. *BMB Reports*, 2016, 49(2): 81–92.
- [27] TISSENBAUM HA. DAF-16: FOXO in the Context of *C. elegans*[J]. *Current Topics in Developmental Biology*, 2018, 127: 1–21.
- [28] KOSTANJSEK R, DIDERICHSEN B, RECKNAGEL H, et al. Toward the massive genome of *Proteus anguinus*—illuminating longevity, regeneration, convergent evolution, and metabolic disorders[J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2022, 1507(1): 5–11.

- [29] JEON H, CHA D S. Anti-aging properties of *Ribes fasciculatum* in *Caenorhabditis elegans* [J]. Chinese Journal of Natural Medicines, 2016, 14(5): 335-342.
- [30] 周文泉, 刘建华, 周 鸿. 近代中医抗衰老药物研究综述[J]. 中国医药学报, 1991(4): 43-49.
- [31] WANG H, ZHANG S, ZHAI L, et al. Ginsenoside extract from ginseng extends lifespan and health span in *Caenorhabditis elegans* [J]. Food and Function, 2021, 12(15): 6793-6808.
- [32] WANG Q, HUANG Y, QIN C, et al. Bioactive peptides from *Angelica sinensis* protein hydrolyzate delay senescence in *Caenorhabditis elegans* through antioxidant activities [J]. Oxidative Medicine Cellular Longevity, 2016, (2016): 8956981.
- [33] REIGADA I, MOLINER C, Valero MS, et al. Antioxidant and antiaging effects of licorice on the *Caenorhabditis elegans* model [J]. Journal of Medicinal Food, 2020, 23(1): 72.
- [34] YUAN Y, KANG N, LI Q, et al. Study of the effect of neutral polysaccharides from *rehmannia glutinosa* on lifespan of *caenorhabditis elegans* [J]. Molecules, 2019, 24(24): 4592.
- [35] WANG X, LI H, LIU Y, et al. Velvet antler methanol extracts (MEs) protects against oxidative stress in *Caenorhabditis elegans* by SKN-1 [J]. Biomedicine and Pharmacotherapy, 2020(121): 109668.
- [36] CHEN X Y, LIAO D C, YU Y T, et al. Coix seed oil prolongs lifespan and enhances stress resistance in *Caenorhabditis elegans* [J]. Biogerontology, 2020, 21(2): 245-256.
- [37] ZHANG J, XUE X, QIAO Y, et al. Astragaloside IV extends lifespan of *Caenorhabditis elegans* by improving age-Related functional declines and triggering antioxidant responses [J]. Rejuvenation Research, 2021, 24(2): 120-130.
- [38] BRAECKMAN B P. Protein pile-up plays havoc in ageing nematode worms [J]. Nature, 2021, 596(7871): 191-192.
- [39] SON H G, ALTINTAS O, KIM E J E, et al. Age-dependent changes and biomarkers of aging in *Caenorhabditis elegans* [J]. Aging Cell. 2019, 18(2): e12853.
- [40] 杨鹏举, 校注. 神农本草经校注 [M]. 北京: 学苑出版社, 1998.
- [41] LI N J, LIU Y, LI W, et al. A UPLC/MS-based metabolomics investigation of the protective effect of ginsenosides Rg1 and Rg2 in mice with Alzheimer's disease [J]. Journal of Ginseng Research, 2016, 40(1): 9-17.
- [42] CECERSKA-HERYC E, SUROWSKA O, HERYC R, et al. Are antioxidant enzymes essential markers in the diagnosis and monitoring of cancer patients - A review [J]. Journal of Clinical Biochemistry and nutrition, 2021, 93: 1-8.
- [43] SENCHUK M M, DUES D J, VAN RAAMSDONK J M. Measuring oxidative stress in *Caenorhabditis elegans*: paraquat and juglone sensitivity assays [J]. Bio-Protocol, 2017, 7(1): e2086.
- [44] 李时珍. 金陵本《本草纲目》新校正 [M]. 钱超尘, 温长路, 赵怀舟, 等校注. 上海: 上海科学技术出版社, 2008.
- [45] DENG S, CHEN S, YAO P, et al. Serotonergic activity-guided phytochemical investigation of the roots of *Angelica sinensis* [J]. Journal of Natural Products, 2006, 69(4): 536-541.
- [46] LEI T, LI H F, FANG Z, et al. Polysaccharides from *Angelica sinensis* alleviate neuronal cell injury caused by oxidative stress [J]. Neural Regeneration Research, 2014, 9(3): 260-267.
- [47] LIC, EOM T, JEONG Y. Glycyrrhiza glabra L. extract inhibits LPS-induced inflammation in RAW macrophages [J]. Journal of Nutritional Science and Vitaminology, 2015, 61(5): 375-381.
- [48] BAO J, LIU B, WU C. Progress of anti-aging drugs targeting autophagy [J]. Advances In Experimental Medicine And Biology, 2020, 1207: 681-688.
- [49] LI W J, WANG C W, TAO L, et al. Insulin signaling regulates longevity through protein phosphorylation in *Caenorhabditis elegans* [J]. Nature Communications, 2021, 12(1): 4568-4583.
- [50] ZHAO L, RUI Q, WANG D. Molecular basis for oxidative stress induced by simulated microgravity in nematode *Caenorhabditis elegans* [J]. Science of The Total Environment, 2017, 607-608, 1381-1390.
- [51] DANCY B M, SEDENSKY M M, MORGAN P G. Effects of the mitochondrial respiratory chain on longevity in *C. elegans* [J]. Experimental Gerontology. 2014, 56: 245-255.
- [52] WANG C, ZHANG Y, LI F, et al. Conserved roles of glucose in suppressing reactive oxygen species-induced cell death and animal survival [J]. Aging, 2019, 11(15): 5726-5743.
- [53] MOLENAARS M, JANSSENS G E, SANTERMANS T, et al. Mitochondrial ubiquinone-mediated longevity is marked by reduced cytoplasmic mRNA translation [J]. Life Science Alliance, 2018, 1(5): e201800082.
- [54] STROUSTRUP N, ANTHONY W E, NASH Z M, et al. The temporal scaling of *Caenorhabditis elegans* ageing [J]. Nature, 2016, 530(7588): 103-107.
- [55] WONG C K, LEUNG K N, FUNG K P, et al. Immunomodulatory and anti-tumour polysaccharides from medicinal plants [J]. Journal of International Medical Research, 1994, 22(6): 299-312.
- [56] ZHOU L, Liu J, Bu L L, et al. Curcumin acetylsalicylate extends the lifespan of *Caenorhabditis elegans* [J]. Molecules, 2021, 26(21): 6609.
- [57] FIEDORCZUK K, SAZANOY L A. Mammalian mitochondrial complex I structure and disease-causing mutations [J]. Trends in Cell Biology, 2018, 28(10): 835-867.
- [58] MURPHY M P. Understanding and preventing mitochondrial oxidative damage [J]. Biochemical society transactions, 2016, 44(5): 1219-1226.
- [59] SUI Z G, ZHANG L H, HUO Y S, et al. Bioactive components of velvet antlers and their pharmacological properties [J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2014, 87: 229-240.
- [60] FEI Y, GAO J, ZENG Y, et al. Effects of adlay seed oil on blood lipids and antioxidant capacity in hyperlipidemic rats [J]. Journal of the Science of Food and Agriculture, 2011, 91(10): 1843-1848.
- [61] 张瑞华, 张静文, 刘 玲, 等. 黄芪及其有效组分药理作用与临床应用现状 [J]. 陕西中医, 2021, 42(8): 1138-1141, 1146.