



专家简介:于普林,国家卫生健康委员会老年医学研究所研究员、副所长,北京医院期刊编辑部主任;中华医学会老年医学分会第九届主任委员,中国老年学学会老年医学委员会常委;《中华老年医学杂志》和《中国临床保健杂志》副总编辑、《中华流行病学杂志》编委等;主编人民卫生出版社《老年医学》本科生统编教材和《老年医学》大型参考书;2006年荣获中华医学科技奖一等奖;2012年荣获“全国优秀科技工作者”称号;研究领域主要涉及常见老年疾病的现状和特点、老年卫生保健服务模式、老年人生活质量调查内容及判定标准、老年人衰弱指数研究等。Email:pulin_yu@163.com

重视老年人衰弱防治研究

周白瑜,于普林

北京医院 国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院,北京 100730

[摘要] 衰弱是一种与增龄相关的易损状态,表现为抵抗应激的能力下降,可用于解释同龄人群衰老速度的异质性,特征是多个生理系统的储备和功能下降而表现出明显的脆弱性,并与不良后果相关,如跌倒、失能和死亡。该文呼吁重视对衰弱的流行病学研究、衰弱的社区和临床防治研究,以及“老年保护剂”抗衰老的研究,促进研究转化,有助于开发新的防治措施,促进健康老龄化。

[关键词] 衰弱;生理学现象;健康老龄化;生活质量;老年人

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2023.01.001

Combating frailty in aging populations; switching to a more positive attitude in frailty research

Zhou Baiyu, Yu Pulin

Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding author: Yu Pulin, Email: pulin_yu@163.com

[Abstract] Frailty is a state of high vulnerability to adverse health outcomes, manifests as the inability to tolerate stressful events. This concept is used to explain the heterogeneity in rates of aging in people of the same age. Frailty has important clinical implications, because even minor stressors can lead to adverse outcomes, such as falls, disability, and mortality in frail individuals. In this article, we call for attaching importance to the epidemiological research, community and clinical prevention and treatment research of frailty, and highlight potential frailty interventions, such as geroprotectors. These exciting new developments in the field have the potential to facilitate translational research, and help develop new interventions to mitigate frailty in our aging population.

[Keywords] Frailty; Physiological phenomena; Healthy aging; Quality of life; Aged

1990年全球60岁及以上老年人口约占9.2%,到2050年这一比例将倍增至21.3%^[1]。随着世界

人口结构向老龄化转变,衰弱成为临床老年医学、老年科学和公共卫生的重要研究领域。衰弱作为一种

作者简介:周白瑜,编审,Email:zby3125@sina.com

通信作者:于普林,研究员,Email:pulin_yu@163.com

常见的老年综合征,其特征是由于多个生理系统的储备和功能下降而表现出明显的脆弱性,并与不良后果相关,如跌倒、谵妄、住院、失能和死亡。尽管目前有许多衰弱相关研究,但其潜在机制和防治手段尚不明确。

1 重视衰弱的流行病学研究

由于目前衰弱缺乏通用的定义,也没有单一的方法来量化衰弱,因此,衰弱的患病率随着筛查工具和研究人群的不同而不同。目前临床上最广泛使用的2种衰弱评估方法是“衰弱表型”^[2]和“衰弱指数”^[3],这2种方法都可以预测不良健康结果。除此以外,还有其他几个定义^[4]。许多定义认为衰弱是一个动态过程,具有可识别的中间阶段,通常称为衰弱前期^[5]。

一项纳入28个国家120 805例60岁及以上老年非衰弱(健壮或衰弱前期)者的荟萃分析显示,在随访3.0(1.0~11.7)年后,非衰弱者中有13.6%(13 678/100 313)发生衰弱:(1)新发衰弱和衰弱前期的每年发病率分别为4.3%和15.1%;(2)女性高于男性;(3)不同收入水平的国家,使用不同诊断标准,衰弱和衰弱前期的发病率不同^[6]。

我国一项荟萃分析纳入29个研究,包括64 306例患者,结果显示:社区老年人衰弱患病率为12.8%(95% CI: 0.037~0.206),75~84岁患病率为33.2%(95% CI: 0.136~0.527),85岁及以上患病率为46.8%(95% CI: 0.117~0.820)。养老机构衰弱患病率高于医院及社区,经济欠发达地区较发达地区高,女性患病率较男性高^[7]。

积极探索老年人衰弱可干预的危险因素,衰弱的发生是多因素共同作用的结果,除遗传、增龄、性别等不可控的因素外,可控的因素包括生活方式(低体力活动、蛋白质摄入不足、营养不良、吸烟等)、疾病(糖尿病、高血压、充血性心力衰竭、肥胖、抑郁等)和老年综合征(共病、多重用药、认知受损等)、生理因素(炎症、内分泌因子不足、微量营养素缺乏)、社会人口学因素(贫困、独居、低教育程度等)等^[8-9]。

2 重视老年衰弱的社区防治

国际上对老年人身体易损性的研究也越来越多,围绕相关特点,提出了老年人内在功能下降、老年人多功能减退、老年人功能受损、生理弹性/复原力等新的术语。一些专家表示担心,衰弱定义尚未明确,又增加了新的术语,这些新的术语与衰弱不可

避免有概念上的重叠,可能会对学术交流造成障碍。世界卫生组织(WHO)在2017年的世界老龄化和健康报告中指出,衰弱与个体的内在能力(IC)下降有关,提高个体的内在能力是预防衰弱的一种方法。目前国际上对IC的研究尚处于起步阶段,与弹性/复原力一样,这些新术语的优点是解决了对老龄化和疾病污名化负面形象的担忧。有专家建议这些不同的术语可以在不同的机构场景中使用。衰弱适合在医院和康复机构的临床管理阶段以及社区护理模式中供专业人员使用,IC适合用在制定整个生命过程中的健康促进政策和服务模式过程中,主要是在低资源需求的初级保健阶段使用^[10]。弹性/复原力可以被视为一个涵盖生理、心理和环境领域的总体概念,定量方法可以借鉴工程中的两个概念:在材料工程中,弹性是材料抵抗变形或在变形后恢复强度的能力;在网络通信中,弹性是在不影响整体服务水平的前提下可以移除的节点或链路的数量。每一种方法及其变体都提供了现成的数学工具,可以用来理解衰老(进而衰弱)^[11]。

2017年及2019年,WHO相继发布了老年人整合照护(ICOPE)《社区采取干预措施处理老年人内在能力下降问题指南》^[12]和《初级保健中以人为本的评估和路径指南》^[13]。推荐社区高龄衰弱老年人使用ICOPE筛查工具从IC 5个维度(运动能力、活力/营养状态、认知状态、心理状态和感知觉)进行筛查,每半年评估一次。整合照护是指将诊断、治疗、照护、康复、健康促进等相关服务的投入、传递、管理与组织综合协调、融为一体的健康服务模式。整合照护对节约医疗资源、减少入院、提升健康服务效率和改善干预效果、提高生活质量、延长健康寿命的意义,国际上正在开展广泛研究,以期获得高级别证据。新近发布的INSPIRE(ICOPE)-CARE计划是在真实世界中实施ICOPE保健路径的一项公共卫生计划,全球首批试点已于2020年启动。法国团队刚刚发表研究证实大规模临床实践的可行性和研究人群的基线特征^[14]。法国西南部奥西塔尼亚地区共有10 903例≥60岁老年人(平均年龄76岁,女性占60.8%)纳入研究。第1步使用数字工具(ICOPE监控应用程序和ICOPEBOT对话机器人)进行IC受损的自我评估筛选,阳性筛查率非常高(94.3%),第2步在初级保健机构行进一步综合评估确认受损率很高,第3步护理计划的建议大多与运动、活力和认知有关。参与者中有70.4%(7 367

人)接受了6个月的随访,该研究的高参与人数、高随访率,为在临床实践中大规模实施ICOPE的可行性提供了证据。

衰弱是一种起病隐匿、进展缓慢,需要提高警惕才能关注到的老年综合征状态。早期衰弱是一个可逆的过程,增强社区医务人员衰弱预防的意识和能力刻不容缓。近来,中华医学会老年医学分会组织专家撰写了《老年人衰弱预防中国专家共识(2022)》^[15],为老年人衰弱的预防提供指导意见。共识推荐衰弱预防的总体建议:(1)开展系统的健康教育;(2)提高社会支持水平,加强老年人健康管理;(3)定期进行老年综合评估;(4)健康的生活方式;(5)个性化的营养干预;(6)运动锻炼;(7)认知训练;(8)预防跌倒;(9)心理健康;(10)多病共存和多重用药的管理。共识呼吁社区卫生服务中心等基层医疗卫生机构建立居民健康档案,组织居民健康检查,普及衰弱等项目的自我筛查,将每年1次快速综合评估纳入必检项目;定期组织培训;对伴有慢病、多重用药的老年人定期门诊随访,规范药物处方;对伴有严重老年综合征的老年人及时转往上级医院就诊。

3 重视衰弱的临床研究

大型综合医院或专科医院医务人员更要有评估老年人衰弱的意识,在临床诊疗中,应积极研究可能导致衰弱的疾病和危险因素,评估综合管理措施对于防治衰弱的有效性,对于预防各种不良事件发生的有效性。

衰弱评估对老年人不良预后的预测得到了临床的重视,研究显示,衰弱个体发生术后并发症的风险增加($OR = 2.54, 95\% CI: 1.12 \sim 5.77$),住院时间延长($OR = 1.69, 95\% CI: 1.28 \sim 2.23$),出院进入护理机构(如康复中心或疗养院)的风险显著增加($OR = 20.48, 95\% CI: 5.54 \sim 75.68$)^[16]。衰弱评估还可预测3年内的髌部骨折($HR = 1.74, 95\% CI: 1.37 \sim 2.22$)和失能($HR = 5.44, 95\% CI: 4.54 \sim 6.52$)^[17]。衰弱还被广泛用作死亡风险预测工具。几项研究比较了最常用的衰弱筛查工具,发现这些指数在预测不良健康结局和死亡风险方面相当^[18-19],衰弱病例的死亡率比未衰弱的病例高3~5倍^[20]。

临床诊疗中要尽可能避免输液、尿管及物理约束等对老年患者实施医源性制动,避免少动与制动;尽量减少有创检查和治疗,避免过度医疗行为;进行

用药审查和治疗评估(STOPP Frail工具),减少衰弱老年人的潜在不恰当用药^[21]。

4 积极推进“老年保护剂”抗衰弱的研究

近十年来新兴的老年科学(geroscience)^[22]聚焦于了解衰老生物学与慢性年龄相关疾病病理生理学之间的关系。《中国科学:生命科学》英文版(*SCIENCE CHINA Life Sciences*)在线发表了衰老全景综述——“*The Landscape of Aging*”。从衰老机制、器官衰老特征和衰老干预3个方面系统总结了衰老领域的经典理论和近年来衰老研究取得的重要进展,是目前国际上最为详尽的衰老研究综述之一^[23]。衰老的原因是多系统多维度的共同作用,其中一大难题是异质性,即健康的人是相似的,而衰老者各有各的不同。要理解这些机制可能需要使用复杂系统的理论框架^[24],在复杂系统的视角下,衰老与机体结构和功能复杂性的丧失有关,而储备功能的消失是衰老的普遍表现。科学家们发现控制细胞和系统衰老过程可以延缓年龄相关慢性病的表现和(或)严重程度。通过针对衰老的关键细胞和分子过程,而不是针对个别出现的衰老疾病,同时预防或延缓老年人与年龄相关疾病的发病,从而实现健康老龄化。由于衰弱与衰老具有共同土壤,许多研究者将目光投向目前在抗衰老领域火热的“老年保护剂”(geroprotector),包括抗衰老药物和抗衰老营养补充剂,有希望推迟甚至逆转老年人的衰弱,并减少不良事件的发生。实现这一目标的方法包括更扎实的基础研究,从针对衰老相关疾病的临床试验中测试候选的抗衰老疗法。大力开发可能的三期临床试验,重新调整已经获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准药物的用途,比验证新化合物有更快的回报率^[25]。

目前有超过200种化合物被归类为老年保护剂。由美国国家老龄研究所支持的多中心干预测试计划(ITP)已确定了5种“老年保护剂”,包括雷帕霉素、阿卡波糖、去甲二氢愈创木酸、17- α -雌二醇和阿司匹林。在其他研究中发现可延长啮齿类动物寿命的药物包括二甲双胍(尽管相同剂量的二甲双胍在ITP的实验中并未重现抗衰老的效果)、血管紧张素转化酶抑制剂、醛固酮受体拮抗剂以及sirtuin活化剂SRT2104和SRT1720。有证据表明,老年保护剂可以推迟多种与年龄有关的疾病的发生,它们可以改善多个系统的缺陷并增加储备,它们还可以改善与衰弱有关的几个临床相关指标,包括力量、耐

力、平衡和行走速度^[26],提示它们有可能延迟甚至逆转衰弱,提升老年人抵抗不良事件或从不良事件中恢复的能力。

4.1 雷帕霉素靶蛋白(TOR)抑制剂 雷帕霉素是TOR抑制剂,通过抑制衰老相关分泌表型(SASP)延缓细胞衰老。TOR作为一个主要的中枢,整合了生长因子、营养物质吸收、能量状态和各种应激源的信号。这些信号调节包括 mRNA 翻译、自噬、转录和线粒体功能等多种过程,这些都被证明可以延长寿命。当给 NF κ b^{-/-}小鼠炎症模型使用雷帕霉素时,可以减少衰弱,改善长期记忆、神经肌肉协调和组织结构^[27]。

在接受心脏康复的冠状动脉疾病患者^[28]和健康状况稳定的慢性疾病参与者^[29]的临床试验中,使用非免疫抑制剂量的雷帕霉素后,患者的功能指标如握力或行走速度方面都没有得到明显的改善。原因可能是样本量小,大多数患者并不衰弱和治疗时间相对较短。Mannick 等^[30]发现6周低剂量依维莫司加第2种TOR抑制剂BEZ235改善了老年人疫苗反应,并在随后的9个月里使老年人感染率降低了1/3以上。虽然此研究中没有对老年人衰弱的参数进行评估,但是老化的免疫细胞被认为是部分造成增龄而出现的促炎症表型的原因,这种表型与肌肉质量和力量的减少有关。未来,降低TOR抑制剂风险的策略可能包括改进给药方案,开发具有更好特异性的TOR抑制剂,以及进行更多试验研究。

4.2 二甲双胍 二甲双胍通过活化腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)的抗衰老机制与热量限制“殊途同归”^[31]。流行病学研究表明,二甲双胍可降低癌症、失智症、抑郁症、衰弱和心血管疾病的发生率。有研究通过使用40项衰弱指数(FI)评估,显示二甲双胍能通过改善握力和身体平衡对衰弱产生保护作用^[32]。Wang 等^[33]发现二甲双胍可以降低死亡率,比其他糖尿病药物对无衰弱的患者有益处,但对那些已经被确定为衰弱的患者没有益处。由于衰弱和死亡率之间有很强的相关性,用二甲双胍干预改善衰弱可能存在一个关键窗口。

在研究组合疗法时,一项临床研究将二甲双胍与体育活动相结合。与预期相反,该研究显示,二甲双胍抑制了骨骼肌、线粒体呼吸的改善,削弱了有氧运动训练后蛋白质合成和全身胰岛素敏感性的增加^[34]。这表明,需要进行更多的研究来了解引起二甲双胍积极和消极反应的机制。

美国FDA不承认衰老是一种疾病,不允许批准针对衰老进行干预的药物临床试验。Barzilai 教授说服美国FDA批准了二甲双胍靶向抗衰老(TAME)研究,该研究是一项大型二甲双胍随机对照试验,将纳入65~80岁无糖尿病的3000名健康老年人随机分配到至少14家顶级医疗机构中,进行为期6年的二甲双胍摄入(1700~2000 mg/d)^[35]。TAME的主要结果是死亡或新的与年龄相关的慢性疾病,包括心血管疾病、癌症和痴呆;重要的是包括老年综合评估指标,如活动能力、日常生活活动能力和认知功能。Barzilai 教授的终极目标是创建一个抗衰老药物的短期临床干预效果的实验模板,本应2020年启动的研究因为疫情和资金没有到位而迟迟没有开始。

4.3 衰老细胞裂解剂(Senolytics) 衰老细胞常出现线粒体功能障碍,使衰老细胞的促存活途径(SCAP)上调,其自身分泌的促凋亡SASP对自己无效,从而长期保持在衰老状态。Senolytic是杀死衰老细胞药物的总称,通过干扰衰老细胞的SCAP途径激活细胞凋亡,从而选择性地消除衰老细胞,延缓衰老。越来越多的生物技术公司和实验室开发新的Senolytics并开始在人类身上进行安全性测试,但目前还没有结果^[36]。

目前,最为成熟的衰老细胞清除技术达沙替尼+槲皮素的鸡尾酒混合物(D+Q间歇性给药),已经成功地将小鼠的最长寿命延长了近36%^[37]。在对20月龄的老年小鼠进行为期4个月的D+Q注射治疗后,小鼠体内p21、p16基因及大量相关衰老基因(Cdkn1a、Gadd45a22、Rrad23等)的表达不再增加,高含量p21诱导肌纤维衰老相关通路的富集情况均被逆转,通过对衰老相关基因表达的抑制,靶向逆转了小鼠骨骼肌老化情况,小鼠的握力也得到显著提高^[38]。进一步的临床试验值得期待。

衰老细胞清除技术的另一项革新是,Arora 等^[39]给早衰小鼠注射 α -半乳糖神经酰胺(α -GalCer), α -GalCer是一种糖脂分子,可以在人和小鼠中强烈诱导NKT细胞的活化,增强疫苗介导的免疫保护反应。 α -GalCer重新诱导激活了其体内的恒定自然杀伤T细胞(iNKTs),重新恢复活性的iNKTs细胞,在4d内就清除了小鼠体内接近全部的衰老细胞,并且可以逆转高脂饮食小鼠模型的不良代谢表型(血糖、胰岛素水平、胰岛素敏感性)以及显著改善了特异性肺纤维化小鼠的肺部纤维化程

度,将这些小鼠的生存率提升了近50%。

4.4 烟酰胺单核苷酸(NMN) 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)是最重要的细胞能量代谢调控分子之一,是线粒体发挥功能的关键,在人体内的含量随着年龄增加不断降低。NMN是NAD⁺前体,进入体内转化为NAD⁺后对能量和物质代谢产生重要作用,提升细胞中的NAD⁺水平,激活“长寿蛋白”Sirtuins和PARPs进行DNA修复。近十年有关NMN逆转并维护细胞、组织、器官健康长寿的基础研究层出不穷。补充NMN的小鼠表现出体重减少、能量增加、更好的血糖控制水平,NMN扭转了年龄造成的生理性衰退。虽然NMN已在动物身上得到充分抗衰证明,但人体的临床研究却刚刚起步。近2年,中国、美国、日本都有重量级文章在权威期刊发表。日本更多一些,可能与NMN产业化程度有关。由于不同的研究纳入不同的人群,如美国选择了内分泌紊乱的亚健康女性(美国的干预研究是全球首个采取随机对照双盲机制的高规格NMN人体临床试验)^[40],日本选择了65岁及以上男性^[41],中国选择了27~50岁的普通中年人。研究显示,NMN对肌肉功能改善比较明显,尤其是老年人群,提示NMN的核心作用靶点可能是骨骼肌,令人遗憾的是,其对受试者的整体代谢水平,与代谢相关的衰老指标改善并不理想。另外,NMN对老年人听力、中年人动脉硬化^[42]也有不同程度益处。NMN的安全性比较可靠,其机制和效果有待进一步的大规模干预研究证实。

5 结语

衰弱是一个早期可逆的过程,在功能衰退前及时发现IC下降,确定危险因素,并进行早期干预,可延缓健康、衰弱前期老年人走向衰弱和失能状态。衰弱是老年医学研究的热点领域,重视衰弱的研究,借助新兴的人工智能、老年科学的发展促进研究转化,各个领域科学家的协同合作,有助于开发新的防治措施,促进健康老龄化。

参 考 文 献

- [1] The United Nations Department of Economic and Social Affairs (DESA), Population Division. World Population Prospects 2019 [R/OL]. [2022-06-02]. <https://www.un.org/zh/node/89774>.
- [2] FRIED L P, TANGEN C M, WALSTON J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2001, 56(3): M146-M156.
- [3] ROCKWOOD K, STADNYK K, MACKNIGHT C, et al. A brief

- clinical instrument to classify frailty in elderly people[J]. *Lancet*, 1999, 353(9148): 205-206.
- [4] DENT E, KOWAL P, HOOGENDIJK E O. Frailty measurement in research and clinical practice: a review[J]. *Eur J Intern Med*, 2016, 31: 3-10.
- [5] LANG P O, MICHEL J P, ZEKRY D. Frailty syndrome: a transitional state in a dynamic process[J]. *Gerontology*, 2009, 55(5): 539-549.
- [6] OFORI-ASENSO R, CHIN K L, MAZIDI M, et al. Global incidence of frailty and prefrailty among community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Netw Open*, 2019, 2(8): e198398. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2019.8398.
- [7] 田鹏, 杨宁, 郝秋奎, 等. 中国老年衰弱患病率的系统评价[J]. *中国循证医学杂志*, 2019, 19(6): 656-664.
- [8] HOOGENDIJK E O, AFILALO J, ENSRUD K E, et al. Frailty: implications for clinical practice and public health[J]. *Lancet*, 2019, 394(10206): 1365-1375.
- [9] FENG Z, LUGTENBERG M, FRANSE C, et al. Risk factors and protective factors associated with incident or increase of frailty among community-dwelling older adults: a systematic review of longitudinal studies[J]. *PLoS One*, 2017, 12(6): e0178383. DOI: 10.1371/journal.pone.0178383. eCollection 2017.
- [10] WOO J. Combating frailty and sarcopenia in aging populations: Switching to a more positive paradigm[J]. *Aging Med (Milton)*, 2019, 2(1): 7-10.
- [11] ROCKWOOD K. Frailty and aging medicine[J]. *Aging Med (Milton)*, 2019, 2(1): 4-6.
- [12] World Health Organization. Integrated care for older people: guidelines on community-level interventions to manage declines in intrinsic capacity[R]. Geneva: World Health Organization, 2017.
- [13] World Health Organization. Integrated care for older people (ICOPE): guidance for person-centred assessment and pathways in primary care[R]. Geneva: World Health Organization, 2019.
- [14] TAVASSOLI N, DE SOUTO BARRETO P, BERBON C, et al. Implementation of the WHO integrated care for older people (ICOPE) programme in clinical practice: a prospective study[J]. *Lancet Healthy Longev*, 2022, 3(6): e394-e404. DOI: 10.1016/S2666-7568(22)00097-6.
- [15] 中华医学会老年医学分会,《中华老年医学杂志》编辑委员会. 老年人衰弱预防中国专家共识(2022)[J]. *中华老年医学杂志*, 2022, 41(5): 503-511.
- [16] MAKARY M A, SEGEV D L, PRONOVOST P J, et al. Frailty as a predictor of surgical outcomes in older patients[J]. *J Am Coll Surg*, 2010, 210(6): 901-908.
- [17] WOODS N F, LACROIX A Z, GRAY S L, et al. Frailty: emergence and consequences in women aged 65 and older in the Women's Health Initiative Observational Study[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2005, 53(8): 1321-1330.
- [18] KIELY D K, CUPPLES L A, LIPSITZ L A. Validation and comparison of two frailty indexes: the MOBILIZE Boston study[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2009, 57(9): 1532-1539.

- [19] EVENHUIS H M, HERMANS H, HILGENKAMP T I, et al. Frailty and disability in older adults with intellectual disabilities: results from the healthy ageing and intellectual disability study [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2012, 60(5):934-938.
- [20] THEOU O, BROTHERS T D, MITNITSKI A, et al. Operationalization of frailty using eight commonly used scales and comparison of their ability to predict all-cause mortality [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2013, 61(9):1537-1551.
- [21] 周双, 张晓琳, 吴松涛, 等. 衰弱老年人合理用药处方筛查工具的介绍及解读 [J]. *中华老年医学杂志*, 2019, 38(7):713-716.
- [22] KENNEDY B K, BERGER S L, BRUNET A, et al. Geroscience: linking aging to chronic disease [J]. *Cell*, 2014, 159(4):709-713.
- [23] CAI Y, SONG W, LI J, et al. The landscape of aging [J]. *Sci China Life Sci*, 2022, 65(12):2354-2454.
- [24] COHEN A A, FERRUCCI L, FÜLÖP T, et al. A complex systems approach to aging biology [J]. *Nat Aging*, 2022, 3(2):580-591.
- [25] SIERRA F, CASPI A, FORTINSKY R H, et al. Moving geroscience from the bench to clinical care and health policy [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2021, 69(9):2455-2463.
- [26] IGARASHI M, NAKAGAWA-NAGAHAMA Y, MIURA M, et al. Chronic nicotinamide mononucleotide supplementation elevates blood nicotinamide adenine dinucleotide levels and alters muscle function in healthy older men [J]. *NPJ Aging*, 2022, 8(1):5.
- [27] CORREIA-MELO C, BIRCH J, FIELDER E, et al. Rapamycin improves healthspan but not inflammaging in *Nfκb1^{-/-}* mice [J]. *Aging Cell*, 2019, 18(1):e12882. DOI:10.1111/ace1.12882.
- [28] SINGH M, JENSEN M D, LERMAN A, et al. Effect of low-dose rapamycin on senescence markers and physical functioning in older adults with coronary artery disease: results of a pilot study [J]. *J Frailty Aging*, 2016, 5(4):204-207.
- [29] KRAIG E, LINEHAN L A, LIANG H, et al. A randomized control trial to establish the feasibility and safety of rapamycin treatment in an older human cohort: Immunological, physical performance, and cognitive effects [J]. *Exp Gerontol*, 2018, 105:53-69.
- [30] MANNICK J B, MORRIS M, HOCKEY H P, et al. TORC1 inhibition enhances immune function and reduces infections in the elderly [J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(449):eaq1564. DOI:10.1126/scitranslmed.aq1564.
- [31] MA T, TIAN X, ZHANG B, et al. Low-dose metformin targets the lysosomal AMPK pathway through PEN2 [J]. *Nature*, 2022, 603(7899):159-165.
- [32] SUMANTRI S, SETIATI S, PURNAMASARI D, et al. Relationship between metformin and frailty syndrome in elderly people with type 2 diabetes [J]. *Acta Med Indones*, 2014, 46(3):183-188.
- [33] WANG C P, LORENZO C, ESPINOZA S E. Frailty Attenuates the impact of metformin on reducing mortality in older adults with type 2 diabetes [J]. *J Endocrinol Diabetes Obes*, 2014, 2(2):1031.
- [34] KONOPKA A R, LAURIN J L, SCHOENBERG H M, et al. Metformin inhibits mitochondrial adaptations to aerobic exercise training in older adults [J]. *Aging Cell*, 2019, 18(1):e12880. DOI:10.1111/ace1.12880.
- [35] BARZILAI N, CRANDALL J P, KRITCHEVSKY S B, et al. Metformin as a tool to target aging [J]. *Cell Metab*, 2016, 23(6):1060-1065.
- [36] KIRKLAND J L, TCHKONIA T. Senolytic drugs: from discovery to translation [J]. *J Intern Med*, 2020, 288(5):518-536.
- [37] MIHAJLOVIĆ I, HAVERFIELD J, FITZHARRIS G. Distinct classes of lagging chromosome underpin age-related oocyte aneuploidy in mouse [J]. *Dev Cell*, 2021, 56(16):2273-2283, e3. DOI:10.1016/j.devcel.2021.07.022.
- [38] ZHANG X, HABIBALLA L, AVERSA Z, et al. Characterization of cellular senescence in aging skeletal muscle [J]. *Nat Aging*, 2022, 2(7):601-615.
- [39] ARORA S, THOMPSON P J, WANG Y, et al. Invariant natural killer T cells coordinate removal of senescent cells [J]. *Med (N Y)*, 2021, 2(8):938-950.
- [40] YOSHINO M, YOSHINO J, KAYSER B D, et al. Nicotinamide mononucleotide increases muscle insulin sensitivity in prediabetic women [J]. *Science*, 2021, 372(6547):1224-1229.
- [41] IGARASHI M, NAKAGAWA-NAGAHAMA Y, MIURA M, et al. Chronic nicotinamide mononucleotide supplementation elevates blood nicotinamide adenine dinucleotide levels and alters muscle function in healthy older men [J]. *NPJ Aging*, 2022, 8(1):5.
- [42] KATAYOSHI T, UEHATA S, NAKASHIMA N, et al. Nicotinamide adenine dinucleotide metabolism and arterial stiffness after long-term nicotinamide mononucleotide supplementation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J/OL]. [2022-06-02]. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1802944/v1>. DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1802944/v1>.

(收稿日期:2022-10-19)