

DOI: 10.12037/YXQY.2024.08-03

人类健康增龄的发生机制——来自长寿人群的研究证据

肖富辉, 孔庆鹏 (中国科学院 昆明动物研究所, 云南 昆明 650223)

【摘要】 全球人口老龄化对改善老年人健康和预防老年疾病提出了新挑战和新要求。长寿人群, 由于其寿命长且一定程度上延缓了罹患疾病过程, 甚至规避了一些重大老年疾病风险, 成为研究人类健康增龄的绝佳自然模型。通过系统研究长寿人群, 揭示其潜在的健康增龄保护机制和相关调控因子, 对于研发延缓衰老和预防增龄相关疾病的手段具有重要的指导意义。本综述介绍了长寿人群的研究价值, 并概述了近年来基于长寿人群的研究在揭示健康增龄生物学基础方面取得的进展, 特别是多组学技术在识别长寿相关基因和分子途径中的应用。此外, 讨论了该领域未来研究的方向, 包括纵向追踪研究、多组学数据整合等方面, 旨在为延长人类寿命和提高老年人生活质量提供新的科学依据。

【关键词】 长寿人群; 健康增龄; 老年疾病

The mechanism of human healthy aging: Research evidence from long-lived populations

Xiao Fuhui, Kong Qingpeng (Kunming Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Kunming 650223, Yunnan, China)

Corresponding author: Kong Qingpeng, E-mail: kongqp@mail.kiz.ac.cn

【Abstract】 The global population aging poses new challenges and requirements for improving health and preventing age-related diseases in older people. Long-lived individuals, due to their extended lifespans and ability to delay or even evade major age-related diseases, serve as exceptional natural models for studying healthy aging in humans. Through systematic research on long-lived populations, uncovering their potential mechanisms for healthy aging protection and related regulatory factors is crucial for developing strategies to delay aging and prevent age-related diseases. This review discusses the scientific value of long-lived populations, and summarizes recent advances in elucidating the biological basis of healthy aging based on the studies of these populations, particularly the application of multi-omics technologies in identifying genes and molecular pathways associated with longevity. Moreover, further research directions in this field are discussed, including longitudinal tracking studies and integration of multi-omics data, aiming to provide new scientific foundations for extending human lifespan and improving quality of life in old age.

【Keywords】 Long-lived population; Healthy aging; Age-related disease/Senile disease

Fund Program: National Key Research and Development Program of China (2023YFC3603400)

全球人口老龄化是当今世界面临的重大挑战之一。随着医疗技术和公共卫生水平的提高, 全球人口的预期寿命不断增长, 导致人口老龄化程度不断加深。据世界卫生组织数据显示, 全球出生时平均预期寿命从1950—1955年的46.5岁上升到2021年的72.8岁, 这标志着公共卫生方面的巨大进步。然而, 随着生育率的下降, 人口老龄化的趋势进一步加剧。根据2018年联合国报告, 全球65岁及以上的人数首次超过了5岁以下的儿童人数, 表明老龄化现象已成为全球性挑战。作为

世界上人口最多的国家之一, 我国也面临着严重的老龄化问题。据世界银行2018年估算, 到2050年, 我国65岁及以上人口将占总人口的26%。尽管人类的预期寿命在不断延长, 但健康预期寿命, 即一个人无病或无残疾生活的预期年数, 并没有像预期寿命那样显著延长^[1]。这意味着人们晚年可能面临更多的健康问题和挑战, 数据显示, 大多数老年人至少患有一种慢性老年疾病^[2]。因此, 随着越来越多的人口进入老年并长期处于健康不佳状态, 全球医疗和社会将会面临巨大的负担。

基金项目: 国家重点研发计划 (2023YFC3603400)

通信作者: 孔庆鹏 E-mail: kongqp@mail.kiz.ac.cn

尽管如此,延长预期健康寿命仍是人类的重要目标之一。这不仅能够为个体提供更长的健康生活,还为减少医疗支出、增加劳动力和改善社会经济状况提供助力。因此,我们应重点关注提高人口的健康预期寿命,同时积极应对老龄化带来的挑战。本文将探讨长寿人群作为人类健康增龄的典范所具有的潜在研究价值和现状,并讨论基于长寿人群研究所面临的问题及未来的研究方向。

1 衰老是常见慢性疾病的主要驱动因素

衰老是一个复杂且不可避免的生物学过程,伴随着生理功能的逐渐退化和对外界环境适应能力的减弱。衰老本身是与人类慢性疾病(包括心血管疾病、癌症、糖尿病和阿尔茨海默病)相关的主要风险因素^[3]。这些疾病已取代传染病,成为人类死亡和残疾的主要原因。根据世界卫生组织统计报告(2023)的数据,全球每年约74%的死亡是由非传染性慢性疾病造成的,其中排名前四的分别是心血管疾病、癌症、慢性呼吸系统疾病和糖尿病。事实上,研究人员发现衰老与常见慢性疾病具有许多共同特征。例如,在衰老过程中,体细胞基因组的突变会逐渐积累,这些体细胞突变被广泛认为是肿瘤发生的重要驱动因素^[4]。同样,老年人呈现增龄相关的促炎细胞因子水平的逐步升高,称为“炎症衰老”(inflammaging),这增加了患心血管疾病、阿尔茨海默病和其他疾病的风险^[5-6]。衰老的许多其他标志,如线粒体功能障碍和细胞衰老本身,也在各种与增龄相关的病理中发挥着关键作用^[7-8]。因此,减缓或抑制衰老本身是一种更为根本的替代方法,有望延缓甚至治疗多种与增龄相关的人类疾病。

2 长寿人群被认为是人类健康增龄的卓越范例

人类的最长寿命上限约为125岁^[9]。目前记录在案的最长人类寿命是122岁,即Jeanne Louise Calment去世时的年龄。学者普遍认为90岁以上可被视为长寿老人。在当今社会中,长寿老人的总人数虽依然较少,但数量正在持续增加。值得注意的是,长寿老人,尤其是百岁老人,通常有相对较好的健康状态和精神面貌。流行病学调查数据显示,与一般人群相比,百岁老人一生中的

住院率较低、住院时间较短^[10]。他们往往延后甚至规避许多常见慢性疾病的发生,包括心血管疾病、阿尔茨海默病和癌症等^[11]。这意味着他们不仅能够长期保持健康状态,晚年也较少患重大疾病。例如,有研究显示,60~80岁人群中的肿瘤患病率为25%~42%,而90岁到100岁和百岁以上人群中的这一比例分别降低到16%和0~4%^[12]。有关血液生化等检查结果的研究指出,长寿老人的确潜藏有与人类长寿相关的因素,例如IgE、C反应蛋白水平等^[13-15]。研究还指出,百岁老人获得长寿的方式可能不尽相同,根据他们对增龄相关疾病的抵抗方式可分为3个类型:“规避型”“延后型”和“幸存型”^[16]。此外,百岁老人的兄弟姐妹和后代也表现出某些生存优势,包括较高的长寿可能性和较低的心血管疾病风险等^[17-18]。因此,长寿人群为识别极端衰老特征和潜在健康保护机制提供了重要机会。

在全球范围内,长寿老人并非随机分布,而是倾向集中在一些被称为长寿蓝区(longevity blue zones)的特定地区^[19]。长寿蓝区描述的是一些人群共享相似的生活方式和环境,并且表现出异常高的长寿水平的地区。全球知名的长寿蓝区包括希腊伊卡利亚岛、哥斯达黎加尼科亚半岛、意大利撒丁岛以及加利福尼亚洛玛琳达等地。中国拥有广阔的地域和众多的人口,也有许多著名的长寿之乡,包括广西的巴马、海南的澄迈、江苏的如皋、湖北的钟祥、四川的都江堰、山东的蓬莱、河南的夏邑以及广东的三水等。深入研究不同长寿人群共性或特异的健康长寿相关因素,可能为开发延缓衰老和预防慢性疾病的新策略提供宝贵的科学依据。

3 长寿人群助力揭示人类健康增龄的保护机制

人类长寿和健康增龄被认为是遗传因素和环境因素共同作用的结果,其中遗传因素约贡献15%~40%^[20]。早期,学者主要集中在筛查长寿人群基因组携带的长寿相关基因变异。到目前为止,在不同的长寿人群队列中已识别出许多与长寿相关的基因和变异,表1中列出其中一部分。尽管如此,只有少数基因,如FOXO3A和APOE,在多个群体中被证实与人类长寿相关。一方面,

FOXO3A 基因的若干变异，如 rs13217795 (C)，rs2802292 (G) 在长寿人群中高频出现，可通过减少胰岛素/胰岛素样生长因子 1 (IGF-1) 信号转导来增加长寿潜力^[21-22]；另一方面，长寿人群显示出阿尔茨海默病易感因子 $\epsilon 4$ 等位基因，即 rs7412 (C) + rs429358 (C) 的减少，可通过降低患阿尔茨海默病的风险来促进长寿^[23]。值得注意的是，我国学者开展全球最大规模的百岁老人群体全基因组关联分析研究，包括了 2 178 例百岁老人和 2 299 例中年对照，共鉴定到 11 个长寿相关基因变异^[24]，后续研究中还发现许多性别特异性的长寿相关基因变异^[25]。并且，我国学者还利用长寿相关基因变异和老年疾病相关基因变异成功

构建了长寿预测器，它可解释个体寿命差异的 8%，而当纳入疾病状态和生活方式信息时，则可解释寿命差异的 19.8%^[26]。此外，体细胞突变与人类健康增龄的密切关系也受到广泛关注。近期，一项研究表明，在基因组范围内，百岁老人携带的体细胞突变数目相比一般老年对照无明显差异，但他们携带的体细胞突变的平均有害程度显著小于对照，并且百岁老人基因组存在极少发生突变的极端保守区域^[27]。而另一项研究指出，长寿老人呈现出更高的克隆造血发生率，而一些相关的基因 (*TET2* 和 *ASXL1*) 也存在更高的体细胞突变频率，表明某些情况下克隆造血可能有益于寿命的延长^[28]。

表 1 长寿相关基因变异

基因变异	基因名称	长寿相关基因变异	基因变异位置	参考文献
rs429358-rs7412	<i>APOE</i>	$\epsilon 2$	外显子（错义突变）	[23, 29]
rs34516635	<i>IGF1R</i>	A	外显子（错义突变）	[30]
rs5882	<i>CETP</i>	G	外显子（错义突变）	[31]
rs1800795	<i>IL-6</i>	G	启动子	[32]
rs2802292	<i>FOXO3A</i>	G	内含子	[21, 33]
rs2755209	<i>FOXO1A</i>	T	内含子	[22]
rs7896005	<i>SIRT1</i>	A	内含子	[34]
rs2075650	<i>TOMM40</i>	G	内含子	[26]
rs17169634	<i>BMPER</i>	G	内含子	[26]
rs3803304	<i>AKT1</i>	C	内含子	[35]

除了基因组层面，由于多组学技术的快速发展，学者在基因表达、蛋白质和代谢等层面也开展了许多长寿老人健康保护机制和相关因子的甄别研究工作。在基因表达调控层面，我国学者通过分析长寿老人家系成员，包括百岁老人、百岁老人后代和百岁老人后代配偶（作为对照组）的外周血白细胞转录组数据，并结合细胞以及果蝇模型功能实验，证明自噬-溶酶体活性增强是人类健康增龄的重要机制^[36]；后续又发现核糖体功能降低是长寿老人实现健康增龄的新型机制，并证明转录因子 *ETS1* 参与调控该过程^[37]。近期一项研究还发现，长寿老人与一般老人相比呈现出相对较低的慢性炎症水平，并指出这可能是由于激活转录因子 7 (*ATF7*) 上调所致^[38]。随着单细胞测序技术的发展，学者也已开展了多项对百岁老人的单细胞 RNA 测序研究，并揭示了百岁老人的

多个免疫重塑特征，其中最显著的表现细胞毒 T 细胞数量增加和功能增强^[39-41]。另一项研究还发现，长寿老人外周血单核细胞有更多可能转变为抑制炎症的 M2 型巨噬细胞^[42]。这些可能与长寿老人较低的年龄相关疾病（如癌症和感染）发病率有密切关系。在蛋白质层面，学者研究了百岁老人、百岁老人后代和百岁老人后代配偶的血清样本蛋白质组数据，并鉴定到多个与人类长寿潜在相关的蛋白质，如 *NUDT9*^[43]。在代谢层面，研究发现长寿人群往往表现出更健康的血清脂质水平，这可能部分与长寿个体增强的脂质代谢（尤其是脂肪酸氧化）活动有关^[44]。

此外，基于 DNA 甲基化构建的表观时钟已被广泛用来预测个体的生物年龄，表观时钟加速往往预示着更快的衰老速度和更高的患病风险^[45]。针对百岁老人表观时钟预测研究显示，百岁老人

的生物年龄相对于实际年龄显著年轻，提示长寿老人维持更年轻的状态^[46]。最近一项针对百岁老人、高龄老人和低龄老人外周血全基因组甲基化测序研究显示，百岁老人在基因组上 H3K9me3 为标志的异染色质区域倾向维持较高甲基化水平，这与低龄老人更相似，可能通过减缓衰老过程中的异染色质丢失保持染色质稳定，增加长寿潜力^[47]。此外，研究还发现百岁老人启动子区域维持较低的甲基化熵，可能有助于降低衰老相关的转录噪声，促进健康增龄^[48]。DNA 甲基化作为一种相对稳定但又可逆的表观修饰，越来越多地被视为评估健康干预有效性的生物标志物以及潜在的干预靶标。解析长寿人群这一人类健康增龄自然模型的 DNA 甲基化特征，不仅有助于理解长寿机制，还能为开发新的干预措施提供依据，并为健康干预效果的评估提供新的方法。

肠道菌群是当今的研究热点，学者也开展了长寿人群肠道菌群的解析研究。我国学者近期研究发现，百岁老人具有低丰度的潜在炎症细菌和高水平的肠道有益菌群，并发现百岁老人与年轻人在肠道菌群特征上存在共同性，表明百岁老人的肠道菌群组成处于相对年轻的状态^[49]。另一项日本学者的研究发现，百岁老人携带丰富的 *Odoribacteraceae* 菌株，并证明这些菌株可生成独特的次级胆汁酸，有助于防止肠道致病细菌感染，从而促进健康长寿^[50]。此外，最近一项研究指出，百岁老人特异的肠道微生物组成可通过影响血清代谢物，发挥延缓个体器官衰老的作用^[51]。因此，通过深入了解长寿人群的肠道菌群特征和其代谢产物的功能，我们可以探索如何通过调节肠道菌群来预防疾病、延缓衰老，从而提高人类整体的健康水平和寿命。

综上所述，这些研究不仅揭示了长寿老人潜在的健康增龄分子机制，还为识别与人类长寿相关的特定指标和生物标志物提供了宝贵的线索。这些发现有助于我们更好地理解人类衰老过程，并为开发延缓衰老和提高健康寿命的干预措施提供科学依据。通过深入研究长寿人群的健康保护机制，我们有望找到促进健康增龄的新策略，从而改善社会老年人的健康水平和生活质量，助力

实现健康老龄化的目标。

4 长寿人群研究存在的问题及未来研究方向

国内外学者经过多年的努力，在长寿人群的不同分子层面已经发现了多种与健康增龄和长寿相关的机制，包括携带保护性突变、规避致病性突变、适应性免疫重塑、自噬功能增强、核糖体功能降低、异染色质区域高甲基化以及年轻化的肠道微生物菌群组成等。健康增龄和长寿是内在因素和外在因素共同作用的结果。本文重点讨论了内在因素（遗传和生物学机制），而外在因素如生活方式、饮食习惯和环境因素等，同样对健康长寿具有重要影响。综合考虑内在和外在因素，可以更全面地理解长寿的复杂机制，并为制定有效的健康干预措施提供科学依据。未来的研究应进一步探讨这两类因素的相互作用及其在健康长寿中的具体机制，为实现健康增龄提供更全面的解决方案。

值得注意的是，虽然长寿人群研究已取得了可喜的进展和发现，但其中可能存在的一些问题和挑战仍需重视。譬如，目前长寿老人研究中广泛使用年轻队列作为对照样本。然而，这些对照样本中有多少人能够达到长寿是难以估计的，这无疑会对长寿老人特征的解析产生一定影响。更重要的是，长寿老人和对照组之间的年龄差距极大地增加了区分长寿老人中可能同时存在的衰老和长寿相关因素的难度。近年来，一些研究尝试通过纳入多个不同年龄组的对照样本以区分衰老相关因素和长寿相关因素，并取得了一定成效^[47-48]。然而，鉴于长寿与衰老之间的复杂关系（如某些因素可能既与增龄本身相关又与健康增龄及/或长寿相关），通过对老年和长寿人群队列进行纵向追踪研究，虽然具有挑战性，但可为人类如何实现健康增龄和长寿提供更全面的认知。

尽管多组学技术的迅猛发展有助于在不同分子维度揭示长寿人群潜藏的健康保护机制和相关因子，但目前大部分研究往往侧重于研究单个分子维度，并未有效整合多分子层面的信息。随着人工智能时代的到来，从系统生物学角度利用更先进的算法解析长寿老人不同层面分子的互作关系，或将为长寿研究带来新的突破。

此外，人类健康增龄和长寿的性别差异也是一个重要的科学问题。男性的生存预期往往短于女性，长寿人群中男性数量约为女性的1/4^[52]。如何延长男性的预期寿命也受到广泛关注。值得注意的是，男性长寿老人虽然数量较少，但他们通常比女性长寿老人具有更好的健康状况，老年病的发病率显著较低^[20]。因此，男性长寿老人可能是解码男性特异健康保护机制的最佳自然模型。相关研究成果有望推动干预手段研发，弥补男女性别间寿命预期的差异。

参考文献

- [1] CRIMMINS EM. Lifespan and healthspan: Past, present, and promise [J]. *Gerontologist*, 2015, 55 (6): 901-911.
- [2] CAUGHEY GE, VITRY AI, GILBERT AL, et al. Prevalence of comorbidity of chronic diseases in Australia [J]. *BMC Public Health*, 2008, 8: 221.
- [3] KENNEDY BK, BERGER SL, BRUNET A, et al. Geroscience: Linking aging to chronic disease [J]. *Cell*, 2014, 159 (4): 709-713.
- [4] MARTINCORENA I, CAMPBELL PJ. Somatic mutation in cancer and normal cells [J]. *Science*, 2015, 349 (6255): 1483-1489.
- [5] FERRUCCI L, FABBRI E. Inflammageing: Chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15 (9): 505-522.
- [6] FRANCESCHI C, CAMPISI J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2014, 201869: S4-9.
- [7] FRANCESCHI C, GARAGNANI P, MORSIANI C, et al. The continuum of aging and age-related diseases: Common mechanisms but different rates [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2018, 5: 61.
- [8] LÓPEZ-OTÍN C, BLASCO MA, PARTRIDGE L, et al. Hallmarks of aging: An expanding universe [J]. *Cell*, 2023, 186: 243-278.
- [9] DONG X, MILHOLLAND B, VIJG J. Evidence for a limit to human lifespan [J]. *Nature*, 2016, 538: 257-259.
- [10] ENGBERG H, OKSUZYAN A, JEUNE B, et al. Centenarians—a useful model for healthy aging? A 29-year follow-up of hospitalizations among 40 000 Danes born in 1905 [J]. *Aging Cell*, 2009, 8: 270-276.
- [11] HITT R, YOUNG-XU Y, SILVER, et al. Centenarians: The older you get, the healthier you have been [J]. *Lancet*, 1999, 354: 652.
- [12] PAVLIDIS N, STANTA G, AUDISIO RA. Cancer prevalence and mortality in centenarians: A systematic review [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2012, 83: 145-152.
- [13] FU S, LI Y, ZHANG F, et al. Centenarian longevity is positively correlated with IgE levels but negatively correlated with C3/C4 levels, abdominal obesity and metabolic syndrome [J]. *Cell Mol Immunol*, 2020, 17: 1196-1197.
- [14] ZHU Q, ZHANG Q, CHEN C, et al. C-reactive protein, neutrophil-to-lymphocyte ratio, and long-term mortality in Chinese centenarians [J]. *JAMA Network Open*, 2023, 6: e2340307.
- [15] GAO D, NIX, FANG S, et al. Exploration for the reference interval of C-reactive protein in the Chinese longevity people over 90 years of age [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2023, 17: 102817.
- [16] EVERT J, LAWLER E, BOGAN H, et al. Morbidity profiles of centenarians: Survivors, delayers, and escapers [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2003, 58: 232-237.
- [17] PERLS TT, WILMOTH J, LEVENSON R, et al. Life-long sustained mortality advantage of siblings of centenarians [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99: 8442-8447.
- [18] TERRY DF, WILCOX M, MCCORMICK, et al. Cardiovascular advantages among the offspring of centenarians [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2003, 58: M425-431.
- [19] BUETTNER D, SKEMP S. BLUE ZONES [J]. *Am J Lifestyle Med*, 2016, 10: 318-321.
- [20] CAI Y, SONG W, LI J, et al. The landscape of aging [J]. *Sci China Life Sci*, 2022, 65: 2354-2454.
- [21] WILLCOX BJ, DONLON TA, HE Q, et al. FOXO3A genotype is strongly associated with human longevity [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105: 13987-13992.
- [22] LI Y, WANG WJ, CAO H, et al. Genetic association of FOXO1A and FOXO3A with longevity trait in Han Chinese populations [J]. *Hum Mol Genet*, 2009, 18: 4897-4904.
- [23] SEBASTIANI P, GURINOVICH A, NYGAARD M, et al. APOE alleles and extreme human longevity [J]. *J Gerontol A-Biol*, 2019, 74: 44-51.
- [24] ZENG Y, NIE C, MIN J, et al. Novel loci and pathways significantly associated with longevity [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 21243.
- [25] ZENG Y, NIE C, MIN J, et al. Sex differences in genetic associations with longevity [J]. *JAMA Netw Open*, 2018, 1: e181670.
- [26] LIU X, SONG Z, LI Y, et al. Integrated genetic analyses revealed novel human longevity loci and reduced risks of multiple diseases in a cohort study of 15 651 Chinese individuals [J]. *Aging Cell*, 2021, 20: e13323.
- [27] WANG HT, ZHAO L, YANG LQ, et al. Scrutiny of genome-wide somatic mutation profiles in centenarians identifies the key genomic regions for human longevity [J]. *Aging Cell*, 2024, 23: e13916.
- [28] WANG K, ZHANG W, YI L, et al. The impact of age and number of mutations on the size of clonal hematopoiesis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2024, 121: e2319364121.
- [29] SCHÄCHTER F, FAURE-DELANEF L, GUÉNOT F, et al. Genetic associations with human longevity at the APOE and ACE loci [J]. *Nat Genet*, 1994, 6: 29-32.
- [30] SUH Y, ATZMON G, CHO MO, et al. Functionally significant insulin-like growth factor I receptor mutations in centenarians [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105: 3438-3442.

- [31] BARZILAI N, ATZMON G, SCHECHTER C, et al. Unique lipoprotein phenotype and genotype associated with exceptional longevity [J]. *JAMA*, 2003, 290: 2030-2040.
- [32] HURME M, LEHTIMÄKI T, JYLHÄ MW. Interleukin-6-174G/C polymorphism and longevity: A follow-up study [J]. *Mech Ageing Dev*, 2005, 126: 417-418.
- [33] ANSELMi CV, MALOVINI A, RONCARATI R, et al. Association of the FOXO3A locus with extreme longevity in a southern Italian centenarian study [J]. *Rejuvenation Res*, 2009, 12: 95-104.
- [34] KIM S, BI X, CZARNY-RATAJCZAK M, et al. Telomere maintenance genes SIRT1 and XRCC6 impact age-related decline in telomere length but only SIRT1 is associated with human longevity [J]. *Biogerontology*, 2012, 13: 119-131.
- [35] PAWLIKOWSKA L, HU D, HUNTSMAN S, et al. Association of common genetic variation in the insulin/IGF1 signaling pathway with human longevity [J]. *Aging Cell*, 2009, 8: 460-472.
- [36] XIAO FH, CHEN XQ, YU Q, et al. Transcriptome evidence reveals enhanced autophagy-lysosomal function in centenarians [J]. *Genome Res*, 2018, 28: 1601-1610.
- [37] XIAO FH, YU Q, DENG ZL, et al. ETS1 acts as a regulator of human healthy aging via decreasing ribosomal activity [J]. *Sci Adv*, 2022, 8: eabf2017.
- [38] HUANG Y, GE MX, LI YH, et al. Longevity-associated transcription factor ATF7 promotes healthspan by suppressing cellular senescence and systematic inflammation [J]. *Aging Dis*, 2023, 14: 1374-1389.
- [39] DONG C, MIAO YR, ZHAO R, et al. Single-cell transcriptomics reveals longevity immune remodeling features shared by centenarians and their offspring [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9: e2204849.
- [40] HASHIMOTO K, KOUNO T, IKAWA T, et al. Single-cell transcriptomics reveals expansion of cytotoxic CD4 T cells in supercentenarians [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116: 24242-24251.
- [41] KARAGIANNIS TT, DOWREY TW, VILLACORTA-MARTIN C, et al. Multi-modal profiling of peripheral blood cells across the human lifespan reveals distinct immune cell signatures of aging and longevity [J]. *EBioMedicine*, 2023, 90: 104514.
- [42] WU D, BI X, LI P, et al. Enhanced insulin-regulated phagocytic activities support extreme health span and longevity in multiple populations [J]. *Aging Cell*, 2023, 22: e13810.
- [43] SEBASTIANI P, FEDERICO A, MORRIS M, et al. Protein signatures of centenarians and their offspring suggest centenarians age slower than other humans [J]. *Aging Cell*, 2021, 20: e13290.
- [44] LI GH, HAN F, XIAO FH, et al. System-level metabolic modeling facilitates unveiling metabolic signature in exceptional longevity [J]. *Aging Cell*, 2022, 21: e13595.
- [45] XIAO FH, WANG HT, KONG QP. Dynamic DNA methylation during aging: A "prophet" of age-related outcomes [J]. *Front Genet*, 2019, 10: 107.
- [46] KOMAKI S, NAGATA M, ARAI E, et al. Epigenetic profile of Japanese supercentenarians: A cross-sectional study [J]. *Lancet Healthy Longev*, 2023, 4: e83-e90.
- [47] XIAO FH, WANG HT, CHEN XQ, et al. Hypermethylation in H3K9me3 regions characterizes the centenarian methylomes in healthy aging [J]. *Natl Sci Rev*, 2023, 10: nwad067.
- [48] WANG HT, XIAO FH, GAO ZL. Methylation entropy landscape of Chinese long-lived individuals reveals lower epigenetic noise related to human healthy aging [J]. *Aging Cell*, 2024, 23: e14163.
- [49] PANG S, CHEN X, LU Z, et al. Longevity of centenarians is reflected by the gut microbiome with youth-associated signatures [J]. *Nat Aging*, 2023, 3: 436-449.
- [50] SATO Y, ATARASHI K, PLICHTA DR, et al. Novel bile acid biosynthetic pathways are enriched in the microbiome of centenarians [J]. *Nature*, 2021, 599: 458-464.
- [51] SUN L, LI Z, HU C, et al. Age-dependent changes in the gut microbiota and serum metabolome correlate with renal function and human aging [J]. *Aging Cell*, 2023, 22: e14028.
- [52] NISHA H, ALEX D, STEPHEN J, et al. Differences in health at age 100 according to sex: Population-based cohort study of centenarians using electronic health records [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2015, 63: 1331-1337.

收稿日期: 2024-07-09

修回日期: 2024-07-20

本文编辑: 孙倩 高超