

线粒体功能相关的抗衰老天然产物活性分子

童 侨,王哲伟,黄新河*

西南交通大学生命科学与工程学院,成都 610031

摘要:近年来,衰老分子生物学及衰老药物学的研究取得了长足进展,寻找能延缓衰老的活性小分子物质正成为衰老研究领域的重点及热点。一方面,多种天然产物特别是传统中药对疾病防治及人体健康有重大益处,天然产物活性小分子在延缓衰老方面的作用引起了业内的极大关注。另一方面,线粒体功能在衰老调控中的重要性正被广泛重视和认可。本文综述了近年被报道的靶向线粒体功能的主要抗衰老天然产物(包括单一组分和提取物),可为进一步开发利用天然产物提供理论基础和研发方向。

关键词:抗衰老;天然产物;线粒体;分子机制;信号通路

中图分类号:QR965;Q5;Q7

文献标识码:A

DOI:10.16333/j.1001-6880.2018.9.029

Mitochondrial Function-related Anti-aging Natural Products

TONG Qiao, WANG Zhe-wei, HUANG Xin-He*

School of Life Science and Engineering, Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031, China

Abstract: In recent years, researches on molecular biology and pharmacology of aging have been rapidly progressed. Looking for anti-aging compounds is becoming a focus and hot spot in aging field. On one hand, a variety of natural products, especially Traditional Chinese Medicines (TCM), are of great benefit to disease prevention and human health, their roles in anti-aging are getting an increasing attention. On the other hand, the importance of mitochondria in regulation of aging is widely recognized and confirmed. Here, a number of anti-aging natural products (either pure compounds or extracts) targeting at mitochondria function were reviewed, which would provide a theoretical basis and direction for the further research and development of natural products.

Key words: anti-aging; natural products; mitochondria; molecular mechanisms; signaling pathways

衰老是一个从低等生物到高等生物中普遍存在的过程,被描述为胞内组分损伤积累致使的细胞和组织功能逐步下降,最终导致生物体生存率随时间逐步下降的复杂过程。衰老作为一个进化上保守的过程,受到各种内在和外在因素的影响,衰老同时是许多衰老相关疾病(包括心脑血管疾病、神经退行性疾病、II型糖尿病及部分癌症等)的主要风险因子^[1]。酵母、线虫、果蝇、小鼠等多种模式生物的应用使我们对衰老发生发展的分子机制有了更深了解,一些进化上高度保守的调控衰老的营养和能量感应信号通路(如IIS、TOR、PKA、MAPK等)相继被发现,多种衰老特征(如基因组不稳定性、营养感应失调、线粒体功能异常、表观遗传改变等)被发现和

验证^[2],这些为我们寻找抗衰老药物提供了依据。针对这些保守的信号通路来寻找或设计抗衰老药物小分子具有广泛的应用前景,如经典的抗癌活性分子雷帕霉素等被证实可延长多个物种的寿命。天然产物因其种类繁多、结构丰富而成为药物挖掘和开发的重要资源,我们正进入一个天然产物研究的黄金时代^[3]。近年来,发现越来越多的天然产物具有各种各样的生物活性,它们的抗衰老作用也正引起人们的关注。本文综述了近年被报道的靶向线粒体功能的主要抗衰老天然产物(包括单一组分和提取物),可为进一步开发利用天然产物提供理论基础和研发方向。

1 线粒体功能与衰老

作为衰老的特征之一,线粒体功能障碍在当前研究中已被证实与衰老进程存在复杂关系。老年小鼠电镜下可观察到脑线粒体数目减少,体积肿胀,形状受损。线粒体数量上的减少,使ATP生成减少,

收稿日期:2018-01-12 接受日期:2018-05-23

基金项目:四川省科技厅应用基础研究项目(2016JY0113);成都市科技局科技惠民计划(2015-HM01-00047-SF);中央高校基本科研业务费科技创新项目(2682016C X099)

* 通信作者 E-mail: xinhehuang@swjtu.edu.cn

能量供应不足而使机体代谢能力下降而发生一系列衰老变化^[4]。线粒体生物合成减少与缺陷线粒体清除不足会导致其损伤累计和更新更少,共同促进衰老的进展。有研究发现细胞凋亡之前线粒体膜的通透性增加,线粒体内细胞色素 C 释放入胞浆,同时或之后线粒体跨膜电位崩溃,最后出现核酸酶的激活,细胞进入不可逆的过程^[5]。细胞凋亡使体细胞特别是具有重要功能的细胞如脑细胞数量减少,造成其组成的重要器官如脑皮层的萎缩等老年性进行性病理过程^[6]。

Harman^[7]在 1956 年提出的衰老线粒体自由基理论,在近年研究中得到更新:Harman 认为,活性氧物质(ROS,如氧自由基(O₂[·])等)是氧化磷酸化系统的副产物,会导致线粒体脂质过氧化、蛋白氧化及 mtDNA 突变,造成线粒体功能障碍和细胞损伤。但近期研究发现,酵母和线虫中 ROS 增加反而可延长其寿命。ROS 在细胞功能调控中具有双重性,ROS 的初始效应或为激活代偿性稳态反应,随着年龄的增加,细胞应激和损伤程度加剧,而 ROS 水平亦增加以试图保持细胞存活。一旦超过某阈值,ROS 将会加剧线粒体损伤,对 mtDNA 的复制、线粒体 tRNA 和 rRNA 的生成以及蛋白质的合成等一系列过程造成不良影响,最终加剧增龄性损伤^[8]。

另外,衰老过程中发生的线粒体功能障碍亦与毒物兴奋效应有关^[9],经少量毒物处理后会同促发良性代偿反应,并强于其诱发损伤后的修复反应;这与损伤开始前状态相比,最终的细胞适应性反而更优。因此,虽然严重的线粒体功能障碍是致病性的,但轻微的线粒体呼吸缺陷则可延长寿命^[10]。例如二甲双胍通过诱导代偿性应激反应延长线虫寿命,这是经由 AMPK 和抗氧化主要调节因子 NRF2 介导的^[11]。

线粒体功能障碍对衰老进程有着复杂影响,阐明其细节仍然是衰老研究中的重大挑战。寻找能靶向线粒体的活性分子是抗衰老活性分子筛选中的重要分支,受到业内格外青睐。

2 线粒体功能相关的抗衰老天然产物活性分子

天然产物活性分子具有丰富的结构和化学多样性,一直是生物活性物质和实用药物的重要来源,也是药物研发的重要资源,如从天然产物青蒿中分离得到的活性分子成分青蒿素具有抗疟疾活性而被广

泛利用和开发。近年来被报道的具有抗衰老作用的天然产物中,作用于线粒体功能的天然产物活性分子格外丰富,本文以天然产物活性分子骨架结构为主要分类依据,对近年报道的线粒体功能相关的抗衰老天然产物活性分子进行了整理,希望对研究者们在此领域的研究有所帮助。

2.1 酚类

衰老的线粒体氧自由基理论是衰老的经典理论之一,酚类物质因其结构独特性赋予了此类物质较强的抗氧化能力。如多酚类化合物白藜芦醇(Resveratrol),主要来源于花生、葡萄(红葡萄酒)、虎杖、桑葚等植物。研究发现白藜芦醇虽具有轻微的线粒体毒性,但能够通过增加 AMP 水平和激活 APMK 而诱导低能量状态^[12],进而通过依赖于 PGC-1 α 的方式对抗代谢损伤,并改善线粒体呼吸而延缓衰老^[13,14]。小豆(*Vigna angularis*)种子作为一种食物和传统药材可用于治疗多种疾病,如水肿、便秘、脚气和糖尿病等。染料木黄酮(Genistein)则是一种多酚类植物雌激素,存在于多种豆科植物包括小豆中,可用于治疗多种衰老相关退行性疾病,如心肌梗死、肝衰竭、糖尿病和神经保护。染料木黄酮可通过增加压力抗性蛋白的表达,包括 SOD-3 和热激蛋白 HSP-16.2,从而提高其压力抗性如热抗和氧抗,进而延长线虫的寿命^[15]。从小豆中分离得到的牡荆素(Vitexin)也可延长线虫寿命,增强其热压和氧压下的存活能力,并呈剂量依赖性增强抗氧化酶 SOD-3 和热激蛋白 HSP-16.2 活性,降低胞内 ROS 积累,起到与染料木黄酮相同的效果^[16]。从以上可以看出,酚类活性分子可以以线粒体为靶点发挥抗衰老活性。

2.2 萜类

萜类物质具有多种生物学功能,近年研究发现萜类物质可作用多种线粒体相关基因,因此推测萜类物质可能靶向线粒体而调控细胞衰老。如黄金树苷(Specioside)是一种环烯醚萜苷类化合物,分离于香羽叶楸(*Stereospermum suaveolens*),具有多种生物活性(如止痛、止血、创口愈合等)。研究发现黄金树苷可增强线虫热抗和氧抗,增强 SOD 和 CAT 活性,以剂量依赖的方式延长线虫的寿命^[17]。另一种常见的萜类物质齐墩果酸(Oleanolic acid)属于天然五环三萜烯,存在于油橄榄(*Olea europaea*)、槲寄生(*Viscum album* L)和榉木(*Araliacchinensis* L)等多种植物中,拥有多种药理学活性,如护肝、降糖、抗炎

症、抗肿瘤等。研究发现齐墩果酸能够增强线虫的压力抗性,降低其体内 ROS 水平,从而延长寿命。齐墩果酸延长寿命需要 *daf-16*, 并上调 *daf-16* 靶基因如 *sod-3*、*hsp-16.2* 和 *ctl-1*, 进而增强压力响应, 延长寿命^[18]。脱氢枞酸(Dehydroabietic acid)也是一种天然二萜树脂酸, 来源于松属植物, 具有多种生物活性如抗菌、抗溃疡和抗肿瘤。研究发现脱氢枞酸不仅能够延长线虫的寿命, 阻止脂褐质积累, 还能阻止人皮肤成纤维细胞的胶原分泌, 其主要机制为上调 SIRT1 蛋白的表达从而调节细胞周期、细胞凋亡、线粒体功能以及氧化应激而介导寿命延长^[19], 同时发现脱氢枞酸可通过激活 PPAR- γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ) 而改善肥胖糖尿病小鼠的糖尿病和高脂血症^[20]。虾青素(Astaxanthin)是一种类胡萝卜素, 来源于海洋动物中, 具备较强的抗氧化特性。它能够延长线虫的寿命, 但不能延长 *daf-16* 缺失突变株的寿命, 能够增强 SOD 和 CAT 基因的表达, 其延长寿命依赖于 IIS 信号通路^[21]。

2.3 酮醇苷

近年来研究发现酮醇苷类天然产物活性分子也有抗衰老活性。如淫羊藿苷(Icariin)是从淫羊藿属植物中分离的一种天然黄酮醇糖苷, 其主要活性成分总黄酮发挥着重要作用, 它可以通过抗氧化、抗炎、促进细胞增殖等多方面延缓衰老^[22], 并发现它可延长线虫的健康寿命^[23], 也可延长 C57BL/6 小鼠的健康寿命和平均寿命。淫羊藿苷至少可通过两种机制发挥作用, 一是诱导 SOD 酶活性并降低丙二醛含量来降低氧化压力, 二是通过降低双链 DNA 断裂和下调 DNA 损伤响应基因来维持基因组稳定性^[24]。淫羊藿苷及其代谢衍生物淫羊藿次苷(Icariside II, 淫羊藿苷的体内生物活性形式)均能延长线虫的寿命。淫羊藿次苷能够增强线虫热抗和氧抗, 延缓肢体运动下降, 其作用依赖于 IIS 信号通路^[23]。大豆抗毒素 I (Glyceollin I) 是从大豆中分离的抗毒素, 被报道具有抗菌、抗癌、抗氧化和抗炎等多种生物活性, 同时它具有毒物兴奋效应(hormesis), 研究发现低剂量下大豆抗毒素 I 能够以 CR 依赖的方式延长芽殖酵母的时序寿命, 而高剂量下抑制细胞繁殖, 缩短寿命, 而大豆抗毒素 I 的另外两种同分异构体(大豆抗毒素 II 和 大豆抗毒素 III) 则不能延长寿命^[25], 其机制有待深入研究。又如青羊参苷乙(Otophyllaside B) 是从传统中药青阳参(*Cynanchumotophyllumschneid*) 中分离的甾体皂苷, 能够延长

线虫的寿命, 延缓其衰老相关的肢体运动的下降并增加其压力抗性。研究发现青羊参苷乙可以激活 DAF-16, 但不能进一步延长 *daf-2* 突变株的寿命, 推测通过下调 IIS 信号通路延长寿命, 且其延长的寿命同时还需要 SIR-2.1 和 CLK-1^[26]。橙皮苷(Hesperidin)是一种来源于柑橘属植物黄酮, 具有包括抗氧化和抗炎等多种药理学特性。它能够延长芽殖酵母的复制寿命, 显著抑制 ROS 积累和 UTH1 基因的表达, 增加 SIRT1 活性和 SOD 基因的表达, SKN7 基因可能参与橙皮苷介导的寿命延长^[7]。同时有研究发现, 丹参酮(Tanshinones)作为传统中药用于治疗多种疾病, 其干燥根部具有显著的抗衰老活性, 从中分离得到的丹参酮包含隐丹参酮、丹参酮 I 和丹参酮 II a, 均为活性组分。隐丹参酮能够以剂量依赖方式显著延长芽殖酵母的时序寿命, 并且不抑制细胞生长, 其通过营养感应信号通路延长寿命, 其中需要三种保守蛋白激酶 Tor1, Sch9 和 Gcn2, 另外, 它还能显著延长 SOD2 Δ 寿命^[28], 显示丹参酮可通过依赖于线粒体及不依赖于线粒体机制调控衰老。

2.4 酸类

酸类物质是近年发现的可通过线粒体介导机制调控衰老的另一类活性物质。代表性活性分子为菊苣酸(Chicoric acid), 一种咖啡酸衍生物, 被报道具有潜在的抗糖尿病特性。在 L6 大鼠肌细胞中, 菊苣酸作为抗氧化组分清除胞内 ROS 来降低 ROS 积累。它通过激活 AMPK 信号通路, 增强谷胱甘肽过氧化物酶和 SOD 的活性, 上调 MnSOD 蛋白表达使线粒体免受氧化损伤, 增加线粒体生物合成, 抑制 insulin/Akt/mTOR 信号通路^[29]。在线虫中, 通过激活 AMPK 来延长寿命^[29]。

3 线粒体功能相关的抗衰老天然产物提取混合物

天然产物提取物具有很多生物学活性, 虽其作用机制有待深入研究, 但其优越的活性正日益得到认可。线粒体功能相关的抗衰老天然产物提取物近年来也被广泛报道, 如红景天提取物(*Rhodiolaroseaextract*)作为传统中药, 已被报道可延长酵母^[30]、线虫^[31]、果蝇^[32]等的寿命。另外, 红景天水提取物可在不影响蚕(*Bombyxmori*)食物摄取、体重和繁殖力的情况下显著延长其寿命, 且无明显的副作用。其机理包括增强压力抗性和挨饿抗性, 增加主要抗氧

化酶活性如谷胱甘肽 S-转移酶和过氧化氢酶,改变谷胱甘肽和丙二醛含量,增加 BmFoxO (蚕体内的 IIS 信号通路下游调控因子) 的表达^[33]。又如多年生草本植物葎草 (*Humulus japonicus*), 具有抗结核和抗炎特性, 发现在酵母和人类成纤维细胞中, 葎草叶片的乙醇提取物显示出抗衰老活性。能够延长酵母细胞寿命, 上调 sirtuin 1 和 AMPK, 有效的抑制 ROS 合成。葎草的抗氧化活性成分包括毛地黄黄酮 (luteolin)、7-糖苷毛地黄黄酮 (luteolin 7-glycoside)、槲皮黄酮 (quercetin)、槲皮苷 (quercitrin), 这些黄酮类化合物均被证明能够清除 ROS^[34]。短梗五加 (*Acanthopanax sessiliflorus* stem) 已被广泛用作传统中医药。其提取物在体内和体外均具有抗氧化活性, 它的茎提取物能显著降低大鼠淋巴细胞氧化 DNA 损伤, 还能延长氧化压力下线虫的存活率, 增强其热抗和紫外抗性。它可以延长线虫的平均寿命和最大寿命, 且并不影响其生殖能力^[35]。在水果中, 蔓越橘 (Cranberry) 是一种富含生物活性的物质的水果, 可发挥抗菌和抗癌作用。它能够延长线虫^[36], 果蝇^[37] 的寿命, 延缓大鼠胰岛细胞衰老相关的功能下降^[38]。在果蝇中, 其诱导的寿命延长联系到下调 ERK (MAPK 信号中的一个组分) 磷酸化, 增加 AKT (insulin-like 信号的一个组分) 磷酸化, 寿命延长同样联系到 4-羟基壬烯醛蛋白加合物 (脂质氧化生物标志) 水平的下降, 敲除 SOD2 后寿命延长被部分抑制, 其延长寿命可能通过降低氧化损伤实现^[39]。华蔓茶藨子 (*Ribes fasciculatum*) 属于虎耳草科茶藨子属, 其乙酸乙酯提取物具有抗氧化活性, 可增强 SOD 活性并增加其表达, 降低体内 ROS 水平, 降低脂褐质积累, 增加压力抗性, 从而影响线虫衰老相关的改变, 延长线虫寿命。但其不能延长 daf-2、age-1、sir-2.1 和 daf-16 突变株的寿命, 显示其寿命延长依赖于 IIS 信号通路^[40]。侧柏种子提取物 (extract from seed of *Platycladus orientalis*) 作为传统中药, 被广泛用于补药和镇定剂。侧柏种子的正丁醇提取物在正常培养和压力条件下均能以剂量依赖的方式显著延长线虫的寿命, 降低 ROS 积累, 上调压力抗性相关蛋白包括 GST4 和热激蛋白 HSP-16.2, 降低其脂褐质含量^[41]。突厥蔷薇提取物 (*Rosa damascena* extract) 通常用于生产玫瑰油以制备香水、化妆品或风味食品。其花瓣提取物具有抗菌活性, 而且能够降低果蝇死亡率^[42]。它能够延长果蝇的最大寿命和平均寿命, 保护氧化应激, 但其不改变其

线粒体呼吸和含量、超氧化物的产生和抗氧化酶 SOD 和 CAT^[43]。锁阳 (*Cynomorium songaricum*) 作为传统中药, 其茎的提取物被广泛用于中草药配方中, 用于治疗性功能障碍、不孕和肾脏功能障碍等。它能够延长雌性果蝇的最大寿命和平均寿命, 联系到增强氧化压力抗性和饥饿抗性, 可以降低雌性果蝇 LPO (lipid hydroperoxides) 水平^[44]。艳山姜叶提取物 (*Alpinia zerumbet* leaf extract) 普遍用于抗炎抑菌。艳山姜叶提取物在正常和压力条件下均能延长线虫寿命, 在压力条件下延长线虫的寿命优于槲皮黄酮, 正常条件下延长线虫寿命结果优于阳性对照白藜芦醇, 它延长寿命机制在于可清除自由基, 上调压力抗性蛋白包括 SOD-3 和热激蛋白 HSP-16.2^[45]。另外, 我们常见的蜂王浆 (Royal jelly) 因含有多种蛋白、脂质、维生素、氨基酸等生物活性物质而有益健康, 近年来被报道能够延长线虫^[46], 果蝇^[47], 小鼠^[48] 的寿命。玉浆肌动蛋白 (Royalactin) 是存在于蜂王浆中的糖蛋白, 能延长线虫^[49] 和果蝇^[47] 的寿命。10-羟基-2-癸烯酸 (10-Hydroxy-2-decenoic acid) 是蜂王浆主要的脂质组分, 具有多种生物活性如抗肿瘤、抗炎症、抗新生血管生成, 也可延长线虫的寿命, 增强其热抗和氧抗, 其延长寿命不依赖 IIS 信号通路而是部分通过 TOR 信号通路^[50]。

天然产物提取物因其成分的复杂性, 其抗衰老机制可能是一个网络机制, 但从诸多被报道的具抗衰老功效的天然产物提取物来看, 线粒体可能是其作用的一个主要靶点。

4 总结与展望

随着年龄增加及衰老进程的加剧, 衰老本身及衰老相关疾病使老年人遭受了莫大病痛, 寻找抗衰老药物、延缓衰老及预防和治疗衰老相关疾病在提高老年生活质量上有重大意义。天然产物分子以其高度丰富的结构多样性为我们提供了一个巨大的宝库, 我们可以从中筛选出对人体健康有益的活性分子, 进而进一步开发具有抗衰老活性分子是衰老药理学当前的重点和热点。

长期以来, 线粒体与衰老调控的关系都是研究热点, 线粒体数量、结构及其功能的变化都能影响衰老过程与进程, 发现可靶向作用于线粒体的天然产物活性分子或天然产物提取物在衰老调控及衰老相关疾病的预防和治疗上具有广阔前景。可以预见, 随着对线粒体与衰老调控机制的深入研究, 更多新

的靶向线粒体的天然产物活性分子或天然产物提取物将被鉴定,这些为人类的健康长寿都将作出新的贡献。

参考文献

- 1 He S, *et al.* Senescence in health and disease [J]. *Cell*, 2017, 169:1000-1011.
- 2 Lopez-Otin C, *et al.* The hallmarks of aging [J]. *Cell*, 2013, 153:1194-1217.
- 3 Shen B. A new golden age of natural products drug discovery [J]. *Cell*, 2015, 163:1297-1300.
- 4 Wang K, *et al.* Mitochondria removal by autophagy [J]. *Autophagy*, 2011, 7:297-300.
- 5 Cai X (蔡循), *et al.* Mitochondrial transmembrane potential and apoptosis [J]. *Pro Bioch Bioph* (生物化学与生物物理进展), 2001, 1:3-6.
- 6 Warner HR, *et al.* What does cell death have to do with aging [J]. *J Am Geriatr Soc*, 1997, 45:1140-1146.
- 7 Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry [J]. *J Gerontol*, 1956, 11:298-300.
- 8 Hekimi S, *et al.* Taking a "good" look at free radicals in the aging process [J]. *Trends Cell Biol*, 2011, 21:569-576.
- 9 Calabrese V, *et al.* Hormesis, cellular stress response and vitagenes as critical determinants in aging and longevity [J]. *Mol Aspects Med*, 2011, 32:279-304.
- 10 Haigis MC, *et al.* The aging stress response [J]. *Mol Cell*, 2010, 40:333-344.
- 11 Onken B, *et al.* Metformin induces a dietary restriction-like state and the oxidative stress response to extend *C. elegans* Healthspan via AMPK, LKB1, and SKN-1 [J]. *PLoS One*, 2010, 5:e8758.
- 12 Hawley SA, *et al.* Use of cells expressing gamma subunit variants to identify diverse mechanisms of AMPK activation [J]. *Cell Metab*, 2010, 11:554-565.
- 13 Baur JA, *et al.* Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet [J]. *Nature*, 2006, 444:337-342.
- 14 Minor RK, *et al.* SRT1720 improves survival and healthspan of obese mice [J]. *Sci Rep*, 2011, 1:70.
- 15 Lee EB, *et al.* Genistein from *vigna angularis* extends lifespan in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Biomol Ther (Seoul)*, 2015, 23(1):77-83.
- 16 Lee EB, *et al.* Lifespan extending and stress resistant properties of vitexin from *vigna angularis* in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Biomol Ther (Seoul)*, 2015, 23:582-589.
- 17 Asthana J, *et al.* Specioside ameliorates oxidative stress and promotes longevity in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*, 2015, 169:25-34.
- 18 Zhang J, *et al.* Oleanolic acid activates daf-16 to increase lifespan in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 468:843-849.
- 19 Kim J, *et al.* The natural phytochemical dehydroabietic acid is an anti-aging reagent that mediates the direct activation of SIRT1 [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2015, 412:216-225.
- 20 Kang MS, *et al.* Dehydroabietic acid, a diterpene, improves diabetes and hyperlipidemia in obese diabetic KK-Ay mice [J]. *Biofactors*, 2009, 35:442-448.
- 21 Yazaki K, *et al.* Supplemental cellular protection by a carotenoid extends lifespan via Ins/IGF-1 signaling in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2011:596240.
- 22 Zhang JL (张嘉丽), *et al.* Research progress of anti-aging effect of total flavonoids or *Herba Epimedii* [J]. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2018, 30:339-343.
- 23 Cai WJ, *et al.* Icarin and its derivative icariside II extend healthspan via insulin/IGF-1 pathway in *C. elegans* [J]. *PLoS One*, 2011, 6:e28835.
- 24 Zhang SQ, *et al.* Icarin, a natural flavonol glycoside, extends healthspan in mice [J]. *Exp Gerontol*, 2015, 69:226-235.
- 25 Liu Y, *et al.* Hormesis of glyceollin I, an induced phytoalexin from soybean, on budding yeast chronological lifespan extension [J]. *Molecules*, 2014, 19:568-580.
- 26 Yang J, *et al.* The lifespan-promoting effect of otophylliside B in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Nat Prod Bioprospect*, 2015, 5:177-183.
- 27 Sun K, *et al.* Anti-aging effects of hesperidin on *Saccharomyces cerevisiae* via inhibition of reactive oxygen species and UTH1 gene expression [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2012, 76:640-645.
- 28 Wu Z, *et al.* Tanshinones extend chronological lifespan in budding yeast *Saccharomyces cerevisiae* [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2014, 98:8617-8628.
- 29 Schlermitzauer A, *et al.* Chicoric acid is an antioxidant molecule that stimulates AMP kinase pathway in L6 myotubes and extends lifespan in *Caenorhabditis elegans* [J]. *PLoS One*, 2013, 8:e78788.
- 30 Bayliak MM, *et al.* The golden root, *Rhodiola rosea*, prolongs lifespan but decreases oxidative stress resistance in yeast *Saccharomyces cerevisiae* [J]. *Phytomedicine*, 2011, 18:1262-1268.
- 31 Wiegant FA, *et al.* Plant adaptogens increase lifespan and stress resistance in *C. elegans* [J]. *Biogerontology*, 2009, 10(1):27-42.
- 32 Schriener SE, *et al.* Extension of *Drosophila* lifespan by *rhodiola rosea* depends on dietary carbohydrate and caloric content in a simplified diet [J]. *J Med Food*, 2016, 19:318-323.

- 33 Chen C, *et al.* Rhodiola rosea extends lifespan and improves stress tolerance in silkworm, *Bombyx mori* [J]. *Biogerontology*, 2016, 17: 373-381.
- 34 Sung B, *et al.* extract exhibits antioxidative and anti-aging effects via modulation of the AMPK-SIRT1 pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9: 1819-1826.
- 35 Park JK, *et al.* Acanthopanax sessiliflorus stem confers increased resistance to environmental stresses and lifespan extension in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Nutr Res Pract*, 2014, 8: 526-532.
- 36 Guha S, *et al.* The longevity effect of cranberry extract in *Caenorhabditis elegans* is modulated by daf-16 and osr-1 [J]. *Age (Dordr)*, 2013, 35: 1559-1574.
- 37 Wang C, *et al.* Cranberry interacts with dietary macronutrients to promote healthy aging in *Drosophila* [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2014, 69: 945-954.
- 38 Zhu M, *et al.* Effects of long-term cranberry supplementation on endocrine pancreas in aging rats [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2011, 66: 1139-1151.
- 39 Sun Y, *et al.* Lifespan extension by cranberry supplementation partially requires SOD2 and is life stage independent [J]. *Exp Gerontol*, 2014, 50: 57-63.
- 40 Jeon H, *et al.* Anti-aging properties of *Ribes fasciculatum* in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Chin J Nat Med*, 2016, 14: 335-342.
- 41 Liu H, *et al.* Lifespan extension by n-butanol extract from seed of *Platycladus orientalis* in *Caenorhabditis elegans* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 147: 366-372.
- 42 Jafari M, *et al.* Rosa damascena decreased mortality in adult *Drosophila* [J]. *J Med Food*, 2008, 11(1): 9-13.
- 43 Schriener SE, *et al.* Extension of *Drosophila* lifespan by *Rosa damascena* associated with an increased sensitivity to heat [J]. *Biogerontology*, 2012, 13: 105-117.
- 44 Liu HP, *et al.* The yang-tonifying herbal medicine *cynomorium songaricum* extends lifespan and delays aging in *Drosophila* [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012: 735481.
- 45 Upadhyay A, *et al.* Significant longevity-extending effects of *Alpinia zerumbet* leaf extract on the life span of *Caenorhabditis elegans* [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2013, 77: 217-223.
- 46 Wang X, *et al.* Royal jelly-mediated pro-longevity and stress resistance in *Caenorhabditis elegans* is possibly modulated by the interplays of DAF-16, SIR-2.1, HCF-1, and 14-3-3 proteins [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2015, 70: 827-838.
- 47 Kamakura M. Royalactin induces queen differentiation in honeybees [J]. *Nature*, 2011, 473: 478-483.
- 48 Inoue S, *et al.* Royal Jelly prolongs the life span of C3H/HeJ mice; correlation with reduced DNA damage [J]. *Exp Gerontol*, 2003, 38: 965-969.
- 49 Detienne G, *et al.* Royalactin extends lifespan of *Caenorhabditis elegans* through epidermal growth factor signaling [J]. *Exp Gerontol*, 2014, 60: 129-135.
- 50 Honda Y, *et al.* 10-Hydroxy-2-decenoic acid, the major lipid component of royal jelly, extends the lifespan of *Caenorhabditis elegans* through dietary restriction and target of rapamycin signaling [J]. *J Aging Res*, 2015, 2: 425261.

(上接第 1633 页)

- 12 Tian W(田伟), Feng YP(冯玉萍), Li MS(李明生), *et al.* Preparation of lacto-protein hydrolysate and study on Its preliminary application in cell culture [J]. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2014, 26: 100-135.
- 13 Tan ZF(檀志芬), Sheng QH(生庆海), Qiu QR(邱泉若), *et al.* Determination of protein hydrolysis degree [J]. *Sci and Technol Food Ind* (食品工业科技), 2005: 174-178.
- 14 Hou LX(侯兰新), Chen YX(陈轶霞). Dongwuxibbaopeiyangjishujiaocheng [M]. Gansu: *Gansu Sci Techno Press*, 2009: 60-61.
- 15 Zhang J(张健), Li MS(李明生), Jing DW(靳冬武), *et al.* High pressure enzymatic hydrolysis of egg-white protein and its preliminary application in BHK-21 cell culture [J]. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2016, 27: 1443-1448.
- 16 Quiros A, Chichon R, Recio I, *et al.* The use of high hydrostatic pressure to promote the proteolysis and release of bioactive peptides from egg white protein [J]. *Food Chem*, 2007, 104: 1734-1739.
- 17 Hafeez Z, Cakir-kedfer C, Roux E, *et al.* Strategies of producing bioactive peptides from milk proteins to functionalize fermented milk products [J]. *Food Res Int*, 2014, 63: 71-80.
- 18 Franek F. Antiapoptotic activity of synthetic and natural peptides [J]. *Animal Cell Technol Meets Genomics*, 2005, 2: 107-110.
- 19 Kunert R, Gach J, Katinger H. Expression of a Fab fragment in CHO and *Pichia pastoris*. a comparative case study [J]. *Bio Proc*, 2008, 6(4): 34-40.
- 20 Zheng R(郑荣), Li MS(李明生), He YF(何云富). *et al.* Protein hydrolysates in cell culture [J]. *J NW Mizu Univ National: Nat Sci* (西北民族大学学报: 自科版), 2017, (38): 55-59.