

## · 综 述 ·

## 抗氧化剂与延长寿命的相关性研究进展

吴 奇, 朱晨星, 樊晓兰, 杨德英, 杨明耀

(四川农业大学畜禽遗传资源发掘与创新利用四川省重点实验室, 四川 成都 611130)

**摘要:**氧化损伤理论是当前解释衰老机制的主流理论之一。研究表明,抗氧化剂能够通过清除自由基、调控压力应激相关基因表达及诱导毒物兴奋效应等方式延长动物寿命。但近期的一些研究也指出,此类抗氧化剂可能存在一系列副作用,具有促氧化、致癌和破坏代谢平衡等风险。同时,较低的吸收率和靶向性也限制了大多数抗氧化剂延长寿命的作用。因此,抗氧化剂和延长寿命之间的相关性有待进一步论证。本文综述了近年来抗氧化剂延长寿命的研究进展,为未来相关研究提供参考。

**关键词:**抗氧化剂; 寿命; 衰老; 活性氧类; 氧化损伤

**中图分类号:** R963

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1000-3002-(2016)05-0588-10

**DOI:** 10.3867/j.issn.1000-3002.2016.05.017

抗氧化剂是能够抑制或阻断自由基链式反应的一类物质的统称。自20世纪50年代氧化损伤理论<sup>[1]</sup>提出以来,国内外众多学者研究了这类物质对寿命的作用,发现了多种具有延长寿命功效的抗氧化剂,如白藜芦醇<sup>[2-4]</sup>、抗坏血酸<sup>[5]</sup>、姜黄色素<sup>[6]</sup>、儿茶素<sup>[7-8]</sup>和黄芩黄素<sup>[9]</sup>等。但另一方面,随着分子生物学的迅速发展,对抗氧化剂抗衰老和延长寿命的研究日趋深入,许多以往被认为有积极作用的抗氧化剂也逐渐暴露出较差的普适性和严重的副作用。抗氧化剂和延长寿命之间的相关性面临诸多质疑。本文综述近几年国内外抗氧化剂与延长寿命相关性的研究进展,分析并整合相关理论,为未来相关研究提供参考。

## 1 氧化损伤理论

衰老,即随着年龄增长生物体结构和功能的衰退,是生物无法逃避的自然规律。对于衰老机制和成因的解释,有多种并存的理论,如端粒退化理论<sup>[10]</sup>、基因沉默理论<sup>[11]</sup>以及氧化损伤理论<sup>[1]</sup>等。其中,氧化损伤理论认为细胞代谢产生的自由基和活性氧类(reactive oxygen species, ROS)通过损伤脂质、

蛋白质和DNA等生物大分子造成细胞损伤,从而导致衰老<sup>[1,12]</sup>。因此,服用外源抗氧化剂有望缓解氧化损伤,从而延缓衰老,延长寿命。

## 2 常见抗氧化剂及其对模式生物寿命的影响

抗氧化剂种类繁多,分类复杂,以下主要从目前报道较多的几类抗氧化剂如多酚类抗氧化剂、抗氧化维生素、线粒体靶向抗氧化剂以及天然复合抗氧化剂进行介绍。

### 2.1 多酚类抗氧化剂

多酚类化合物是指化学结构上含有多个酚羟基的一类物质,包括黄酮类、单宁类、酚酸类以及花色苷类等,是最主要的抗氧化剂种类之一。研究较多的多酚类抗氧化剂主要有姜黄素、茶多酚和白藜芦醇等。姜黄提取物姜黄素是一种重要的活性多元酚,四氢姜黄素类(tetrahydrocurcuminoids, THC)是姜黄色素的一种活性代谢物,口服的姜黄色素被肠上皮还原酶还原成THC。THC有极强的抗氧化活性,有助于肾损伤的修复和炎症治疗<sup>[13]</sup>。多项研究表明,姜黄素介导的抗氧化机制能够有效延长线虫<sup>[14]</sup>和果蝇<sup>[6]</sup>的寿命。茶多酚是茶叶多酚类物质的总称,其中以儿茶素为主。儿茶素主要由表儿茶素、表没食子儿茶素、表儿茶素没食子酸酯和表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin gallate, EGCG)等几种单体组成。EGCG等可通过对自由基的高效清除,抑制脂质过氧化并激活压力应激相关基因如核激素受体8、蛋白激酶B和胰岛素受体等有效延长线虫<sup>[15]</sup>和大鼠<sup>[8]</sup>等模式生物的

**基金项目:**国家自然科学基金(31471998);四川农业大学创新团队(03571569);四川省千人计划

**作者简介:**吴 奇,男,硕士研究生,主要从事药物与抗衰老相关研究, E-mail: 1450670153@qq.com;杨明耀,男,博士,教授,博士生导师,主要从事衰老相关研究。

**通讯作者:**杨明耀, E-mail: yangmingyao@sicau.edu.cn, Tel: 028-82783043

寿命。白藜芦醇是一种主要的植物抗毒素,花生、蓝莓、松果和葡萄等多种植物均可合成白藜芦醇,以保护其免受真菌感染和紫外线损伤。红酒中的白藜芦醇被认为可有效降低高脂膳食人群罹患冠心病和心血管疾病的风险<sup>[16]</sup>。近年来针对白藜芦醇延长寿命功效的研究涵盖酵母、线虫、果蝇、蜜蜂、小鼠和鲑鱼等多个物种,但结论缺乏一致性<sup>[17]</sup>。尽管有证据支持白藜芦醇对蜜蜂、小鼠以及鲑鱼的延长寿命作用,但由于不同研究之间较大的可变性,白藜芦醇能否延长酵母、果蝇和线虫的寿命依然没有定论。临床上的研究也表明,给肥胖男性服用大剂量白藜芦醇同样未能改善胰岛素敏感性、葡萄糖代谢率、血压、静息能量消耗、脂质氧化率和炎症等各种生理指标<sup>[18]</sup>。

## 2.2 抗氧化维生素

抗氧化维生素主要包括维生素 A(视黄醇)、维生素 C(抗坏血酸)和维生素 E(生育酚),其中关于后两者报道较多<sup>[18-19]</sup>。维生素 C 是一种重要的亲水性抗氧化剂和脂质过氧化抑制剂。在细胞膜上,维生素 C 能迅速减少酚氧自由基和低密度脂蛋白,同时产生 $\alpha$ -生育酚并抑制自由基的传播。维生素 E 是细胞膜和循环脂蛋白上主要的疏水性抗氧化剂,能通过抑制氧化修饰防止动脉粥样硬化。而维生素 C 亦可促进维生素 E 的再生<sup>[19]</sup>。但对于维生素 C 和 E 对寿命的作用,目前尚无定论。在线虫、果蝇及啮齿动物上的多项研究表明,二者的延长寿命作用实际上并无普适性<sup>[20-21]</sup>。尽管维生素 C 和 E 可降低肝脂质过氧化水平,但对肝细胞和淋巴细胞 DNA 氧化损伤实际上并无改善<sup>[22]</sup>。1988-2009 年,在临床上进行的 57 项至少持续 $\geq 1$  年的实验也表明,服用维生素 E 对全死因死亡率无显著影响<sup>[19]</sup>。维生素 C 能显著延长超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)缺陷型酵母的寿命,但对野生型酵母寿命并无改善<sup>[19]</sup>。此外,由于酵母不能合成多不饱和脂肪酸,缺乏对细胞膜上脂溶性抗氧化剂的保护作用,因此添加亲脂性抗氧化剂维生素 E 反而会增加氧化应激,缩短酵母寿命<sup>[23]</sup>。

## 2.3 线粒体靶向抗氧化剂及纳米粒子抗氧化剂

一些新的细胞给药方式或对新的抗氧化剂的开发有望在抗氧化剂抗衰老领域取得突破。线粒体是细胞中 ROS 的主要来源,因此线粒体靶向抗氧化剂通常要比传统抗氧化剂更加高效。由于线粒体内膜的高负电势,因此可有针对性地合成带正电荷的质体醌衍生物和其他能稳定存在于线粒体中的抗氧化剂。10-(6'-苯醌基)三苯基膦癸酯[10-

(6'-plastoquinonyl) decyltriphenylphosphonium, SkQ1]是当前研究较多的一种线粒体靶向抗氧化剂。研究表明,SkQ1 能显著延长果蝇<sup>[24]</sup>和大鼠<sup>[25]</sup>的寿命并改善多项衰老相关指标。纳米技术的迅速发展造就了种类繁多的纳米粒子(nanoparticles, NP),根据化学组成、分子大小、构形、表面带电性和化学性质、包被层和分布状态而异有所不同。利用 NP,抗氧化剂的给药方式也得到了极大的突破<sup>[26]</sup>;某些具有抗氧化活性的 NP 即便在低浓度下也能够穿透组织或器官,有效降低氧化应激,从而延长模式生物的寿命<sup>[27]</sup>。不过,对 NP 毒性特别是基因毒性的担忧也越来越多,因此,NP 抗氧化剂用于抗衰老的可行性尚待进一步研究。

## 2.4 天然复合抗氧化剂

由于抗氧化剂之间的相互作用,在天然产品中获取的抗氧化剂混合物可能比一般的简单抗氧化剂配方效果更佳。近几年,对有抗氧化活性的天然植物提取物影响模式生物寿命的报道逐年增加。在抗衰老研究领域,由纯化学药物向天然药物转型是当前的一大趋势。目前已经发现多种具有抗氧化功效的天然植物提取物,如蔓越橘<sup>[28]</sup>、红茶<sup>[29]</sup>、纳豆<sup>[30]</sup>、蓝莓<sup>[31]</sup>、红藻<sup>[32]</sup>和侧柏<sup>[33]</sup>等的提取物能够降低动物氧化应激,缓解氧化损伤,在部分模式生物上的研究显示出较好的延长寿命效果。但由于成分的复杂性和不确定性,这类天然植物提取物延长寿命的机制往往比化学药物更加难以解释。因其含有多种生物活性成分,其抗氧化作用可能只是一种边缘效应<sup>[19]</sup>。

近年来,给模式生物补充抗氧化剂的相关研究还有很多,但结论却存在分歧。表 1 列举了近年来的相关研究。

## 3 抗氧化剂延长寿命的作用机制

给模式生物补充抗氧化剂的实验结果总体上缺乏一致性。虽然有大量研究表明,一些抗氧化剂确实存在延长寿命作用,但其具体作用机制错综复杂。仅有部分抗氧化剂被证实其抗衰老效果与直接的自由基和 ROS 清除作用相关。而另一些抗氧化剂虽在模式生物上也有较好的延寿效果,但其机制却并不局限于直接的抗氧化作用。以下总结了目前已知的抗氧化剂在模式生物上延长寿命的几种主要机制。

### 3.1 直接清除 ROS 和自由基

有氧代谢产生的过多的 ROS 和自由基主要通

表 1 抗氧化剂对寿命影响的相关研究(2012-2015 年)

生物	抗氧化剂	作用	时间
酵母	麦冬甾体皂苷	延长寿命	2013 <sup>[34]</sup>
秀丽隐杆线虫	染料木黄酮	延长寿命	2015 <sup>[35]</sup>
	旋覆花异囊菊提取物	延长寿命	2015 <sup>[36]</sup>
	红茶提取物	正常条件下不能延长寿命,热、渗透和紫外线应激下增加存活率	2014 <sup>[29]</sup>
	泛醌	延长寿命	2014 <sup>[37]</sup>
	4-羟基苯甲酸	延长寿命	2014 <sup>[38]</sup>
	杨梅酮	延长寿命	2013 <sup>[39]</sup>
	纳豆提取物	延长寿命	2013 <sup>[30]</sup>
	侧柏子正丁醇提取物	延长寿命	2013 <sup>[33]</sup>
	黄芩黄素	延长寿命	2013 <sup>[9]</sup>
	苹果酸、延胡索酸	延长寿命	2013 <sup>[40]</sup>
	白藜芦醇	在氧化压力条件下延长寿命,但在一般条件下不能延长寿命	2013 <sup>[2]</sup>
	酪醇	延长寿命	2012 <sup>[41]</sup>
	迷迭香酸	延长寿命	2012 <sup>[42]</sup>
	蔓越橘花青素提取物	延长寿命	2015 <sup>[28]</sup>
	昆仑菊原花青素	延长寿命	2015 <sup>[43]</sup>
	黑蒜乙醇提取物	延长寿命	2014 <sup>[44]</sup>
	石榴乙醇提取物	延长寿命	2014 <sup>[45]</sup>
	姜黄(根茎)、余甘果	延长寿命	2014 <sup>[46]</sup>
黑腹果蝇	绿茶多酚	仅能延长雄性寿命	2014 <sup>[47]</sup>
	姜黄色素	延长寿命	2013 <sup>[48]</sup>
	白藜芦醇	延长寿命,但有性别和食物营养组成特异性	2013 <sup>[4]</sup>
	芝麻素	延长寿命	2013 <sup>[49]</sup>
	蓝莓提取物	延长寿命	2012 <sup>[31]</sup>
	TS-13[3-(3'-叔丁基-4'-羟基苯基)硫代丙基钠]	延长广州果蝇寿命,对俄勒冈州 R 系果蝇寿命无影响,缩短 lgl 558 OR/Cy 系果蝇寿命	2012 <sup>[50]</sup>
	SkQ1	延长寿命	2012 <sup>[24]</sup>
	根皮苷	延长寿命	2012 <sup>[51]</sup>
	原卟啉 IX	延长野生型果蝇寿命,缩短超氧化物歧化酶缺陷型果蝇寿命,对过氧化氢酶缺陷型果蝇无影响	2013 <sup>[52]</sup>
	红藻提取物	延长寿命	2013 <sup>[32]</sup>
	白藜芦醇	无影响	2013 <sup>[53]</sup>
蜜蜂	EGCG	仅提高低氨基酸膳食下的蜜蜂存活率,不影响高氨基酸膳食的蜜蜂寿命	2014 <sup>[7]</sup>
贡氏圆尾鲴	白藜芦醇	普通条件下延长寿命,高氧环境下对寿命无影响	2012 <sup>[54]</sup>
	白藜芦醇	延长寿命	2015 <sup>[55]</sup>
大鼠	EGCG	延长寿命	2013 <sup>[8]</sup>
	SkQ1	延长寿命	2012 <sup>[25]</sup>
小鼠	SkQ1	无影响	2014 <sup>[56]</sup>
	锡生藤甲醇提取物	延长寿命	2014 <sup>[57]</sup>
SAMP8 小鼠	白藜芦醇	延长寿命	2013 <sup>[58]</sup>
	硫辛酸	缩短寿命	2012 <sup>[59]</sup>
坎贝尔侏儒仓鼠	SkQ1	对雌雄均无效	2014 <sup>[60]</sup>
田鼠	维生素 C, 维生素 E	缩短寿命	2013 <sup>[5]</sup>

SkQ1: 10-(6'-苯醌基)三苯基膦癸酯; EGCG: 表没食子儿茶素没食子酸酯



过抢夺生物大分子的电子及与之发生聚合反应的方式对细胞造成损伤<sup>[61]</sup>,大多数外源抗氧化剂的使用也是基于这一原理。例如,广泛使用的酚类抗氧化剂易失电子,能作为 ROS 和自由基的电子供体减少其他生物大分子的氧化损伤。近期发现的一些复合抗氧化剂如旋覆花异囊菊提取物也能通过清除非生理性氧化物<sup>1</sup>O<sub>2</sub>, OH·, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, HOCl 和自由基 DPPH 延长动物寿命<sup>[36]</sup>。

### 3.2 调控基因表达和参与细胞信号

近年来的研究发现,某些抗氧化剂除了可直接清除 ROS 和自由基,还可参与基因表达和细胞信号的积极调控。近期 Kim 等<sup>[38]</sup>的线虫实验表明,4-羟基苯甲酸可通过上调 SOD 和过氧化氢酶(catalase, CAT)水平,增加线虫对氧化应激、渗透和热应激的抵抗力,并能通过对沉默信息调节因子 2 介导的叉头框转录因子(forkhead box transcription factor, FOXO)信号通路的激活延长线虫寿命。Schlernitzauer 等<sup>[62]</sup>对菊苣酸(chicoric acid)抗氧化作用的研究发现,给线虫补充菊苣酸可激活腺苷酸活化蛋白激酶,抑制胰岛素信号和西罗莫司(雷帕霉素)受体,减少 ROS,降低氧化应激,提高谷胱甘肽过氧化酶和 SOD 活性,并能显著增加锰超氧化物歧化酶表达,延长线虫寿命。因此,对基因表达和细胞信号的调控也是抗氧化剂延长寿命的主要方式之一。

### 3.3 以氧化物形式激活抗压机制

由于抗氧化剂自身的还原性,使其无论是在体外还是体内环境中均易发生自氧化,生成相应的氧化物,但由于未配对电子相对稳定,所以其氧化产物不足以同 ROS 一样对生物分子造成损伤<sup>[63]</sup>,这种氧化态的抗氧化剂可能发挥着重要的益生作用。某些氧化态的抗氧化剂可激活细胞内生防御机制、参与信号通路并通过对转录因子的调控影响内源抗氧化基因的表达。研究表明,黄酮类化合物水飞蓟宾的一种氧化物 2,3-脱氢水飞蓟宾(2,3-dehydrosilybin, DHS)具有较强的抗氧化和抗癌功效,报道称其能够有效地保护细胞免于 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的细胞凋亡和半乳糖苷导致的肝损伤<sup>[64]</sup>。体内的氧化物常会诱导一些金属蛋白酶的释放,进而促进肿瘤转化细胞的转化和入侵,而 DHS 可显著抑制金属蛋白酶的释放并选择性地杀死转化细胞,避免肿瘤发生。但与之相比,还原态水飞蓟宾本身却仅有一些与之相关的边缘效应<sup>[64]</sup>。同时, DHS 还可通过与肿瘤坏死 $\alpha$ 因子结合或抑制 DNA 拓扑异构酶来发挥抗癌功效<sup>[65]</sup>。

### 3.4 诱导毒物兴奋效应

由于某些抗氧化剂潜在的促氧化作用,虽然在体外实验中表现出较强的抗氧化作用,但在模式生物体内实际上并不能直接降低氧化水平,反而会一定程度上增加 ROS,从而介导毒物兴奋效应。线粒体毒物兴奋效应理论认为低水平 ROS 可促发机体的适应性应答,上调内生的抗氧化机制,减少慢性氧化损伤,从而实现对寿命的延长<sup>[66]</sup>;体育锻炼的益生作用可能也正是或部分源于这种调节机制<sup>[67]</sup>。2012 年 Escoté 等<sup>[3]</sup>研究指出,低剂量白藜芦醇能够诱导酵母细胞和人脂肪细胞内的毒物兴奋效应,间接影响衰老和寿命。细胞内低剂量白藜芦醇能够一定程度地增加 ROS 沉积,从而激活酵母氧化转录因子 AP-1 样蛋白(yeast AP-1-like proteins),调控硫氧还蛋白 2、硫氧还蛋白还原酶 1(thioredoxin reductase 1)等基因的表达,使细胞免于进一步的氧化损伤。并且与 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 等氧化剂相比,白藜芦醇的这种调控作用更加温和。2013 年在果蝇上的 2 项研究也表明,芝麻素(sesamin)<sup>[49]</sup>和原叶啉 IX<sup>[52]</sup>等抗氧化剂可通过诱导线粒体毒物兴奋效应,增加 SOD 和 CAT 等抗氧化酶的活性和表达,减轻氧化应激,延长寿命。

## 4 决定抗氧化剂作用效果的因素

抗氧化剂的作用效果由多种因素共同决定,其中主要包括细胞 ROS 水平、抗氧化药物的促氧化效应、吸收效率、动物遗传背景及药物靶向性高低等几方面。

### 4.1 一定水平的 ROS 有助于维持细胞正常的生理功能

迄今报道过的一系列抗氧化剂总体上是缺乏广泛适用性的。例如,黄酮类、多酚类、皂苷类和维生素 C 等抗氧化剂在一定情况下会加速细胞的凋亡<sup>[68-71]</sup>。而长期使用胡萝卜素、维生素 A 和维生素 E 亦会因抑制免疫等因素增加死亡率<sup>[72-73]</sup>。除了补充抗氧化剂,在一些模式动物上通过基因手段减少 ROS 对衰老和寿命也无明显改善<sup>[74]</sup>,这与氧化损伤理论明显相悖。导致这种结果的原因可能是对细胞内 ROS 平衡的破坏。

研究表明,一定量的 ROS 有助于维持细胞正常的信号传导等生理功能。虽然高水平 ROS 会对生物大分子造成氧化损伤,但低水平 ROS 却可作为一些信号分子和应激反应的激活剂参与正常代谢。补充外源的抗氧化剂可能会过度清除 ROS,干预与

细胞增殖、分化和凋亡相关的信号通路<sup>[75]</sup>。此外,某些 ROS 可激活内源抗氧化基因的转录因子,而补充外源抗氧化剂可能反而会降低内源抗氧化酶的合成速率<sup>[76]</sup>。咖啡因、牛磺酸和瓜拉那(巴西可可, guarana)是普通营养饮料中的主要抗氧化成分, Zeidán-Chuliá 等<sup>[77]</sup>以人神经 SH-SY5Y 细胞为实验对象,发现这 3 种成分无论是单用还是配伍使用,均可降低细胞内自由基的基础水平,但同时也降低了 SOD 和 CAT 活性并触发了细胞凋亡。此外,尽管对健康人而言,抗氧化剂有助于预防癌症,但其过度降低内生 ROS 却会加速患者已经存在的癌前病变,并导致一些恶性肿瘤的发生<sup>[78]</sup>。

## 4.2 抗氧化剂的促氧化效应

抗氧化剂因其本身的还原剂特性,某些条件下也是一种促氧化剂。当其与氧分子反应时,会产生超氧自由基,超氧自由基进一步歧化为  $H_2O_2$ ,  $H_2O_2$  则可在细胞内与超氧化物及金属离子反应产生破坏力极强的羟基自由基,在存在过渡金属离子的条件下,抗氧化剂尤可会与之发生类芬顿反应,使细胞氧化应激大幅增加<sup>[79]</sup>。

## 4.3 抗氧化剂的吸收效率和靶向性

某些抗氧化剂过低的吸收效率往往会限制其作用效果,因此药物载体的选择尤为重要。例如,一些亲水性抗氧化剂[如维生素 C、N-乙酰半胱氨酸、还原型谷胱甘肽、噻莫西酸(timonacic)等]的口服给药吸收效率通常不高,但如果使用脂质体来承载这类物质则可大幅提高其在肠道内的吸收效率<sup>[80]</sup>。抗氧化剂的体外给药亦然,2013 年 Pando 等<sup>[81]</sup>研究指出,通过皮肤给白藜芦醇时,使用聚甘油酸脂等类脂质体作为溶剂的吸收效率通常要高于脂质体。目前,对纳米粒子抗氧化剂的研究实际上也是基于对给药效率的考虑。铂纳米粒子(platinum nanoparticles, nano-Pt)的 SOD 和 CAT 活性分别比另一种 SOD/CAT 类似物 EUK-8 强 2 倍和 20 倍, nano-Pt  $0.5\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$  能显著延长野生型线虫的寿命,而 0.25 和  $0.5\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$  则能显著降低氧化防御缺陷型线虫 mev-1(kn1)脂褐质和 ROS 的沉积,对同浓度的 EUK-8 却无效果<sup>[82]</sup>。此外,外源抗氧化剂较弱的靶向性也是限制其作用效果的一大因素。对 MitoQ、SkQ1 和去亚甲基小檗碱等多种线粒体靶向抗氧化剂的开发具有广阔的前景。

## 4.4 抗氧化剂作用效果的物种和基因差异性

同种抗氧化剂在不同物种上的效果通常也存在差异。线粒体靶向抗氧化剂 SkQ1 可显著延长果蝇的寿命,提高存活率和生存质量<sup>[24]</sup>,但近期仓鼠

实验却显示 SkQ1 对雌性和雄性仓鼠寿命均无影响<sup>[60]</sup>。白藜芦醇能够延长多种动物的寿命,但对轮虫的寿命并无改善<sup>[53]</sup>。由此可见,抗氧化剂对寿命的影响实际上有很强的物种特异性。此外, Lee 等<sup>[83]</sup>给果蝇饲喂姜黄素,还发现虽然姜黄素能够延长果蝇寿命,但却有性别和基因型特异性;其原因可能是“治疗窗”的差异,由于不同物种或不同基因型个体间摄食率和代谢速率的差异,药物的“治疗窗”的宽窄也就不同<sup>[19]</sup>,因而抗氧化药物的作用效果存在物种和基因差异性。

## 4.5 抗氧化剂延长寿命的作用常局限于应激条件

由于细胞内生的抗氧化机制,生物体对一定程度的氧化损伤存在耐受力。近几年的一些研究也指出,某些抗氧化药物的益生作用常局限于强应激条件,而在正常环境下对衰老和寿命并无显著改善。2014 年的一项研究表明,在培养基中添加红茶提取物能够减少线虫体内 ROS 沉积、上调某些抗氧化酶和基因如 GPX 和 SOD,增加压力应答基因 SIR2 和应激活化蛋白激酶表达,在热、渗透和紫外线应激下均能提高存活率,但在普通条件下却对寿命无影响<sup>[29]</sup>。Chen 等<sup>[2]</sup>在线虫上的实验同样指出,白藜芦醇能够缓解胡桃醌诱导的致命氧化应激,并显著延长了高浓度葡萄糖导致的氧化应激下线虫的寿命;但普通条件下,在液体培养基或固体培养基的各种白藜芦醇浓度处理中,均未能延长线虫寿命。因此,抗氧化剂延寿的功效更大程度上可能是对生物氧化防御缺陷的补偿,而对健康个体的益生作用则十分有限。

## 5 结语

近年来,对抗氧化剂延长寿命这一学说的争议催生了抗氧化剂的“双刃剑”理论,也带动了相关研究,发现了白藜芦醇和姜黄素等一系列有延长寿命效果的抗氧化剂。但抗氧化剂延长寿命的机制并不局限于清除 ROS 和自由基,还包括调控压力应激相关基因表达和诱导毒物兴奋效应等方式。抗氧化剂在一定条件下也存在复杂的毒理效应,包括促氧化、诱发肿瘤及破坏内生 ROS 平衡等。近期发现的一系列天然抗氧化药物具有广阔的应用前景,有望减少相关副作用。总的来说,尽管对于防治抗氧化缺陷来说补充抗氧化剂有益是毋庸置疑的,但要为健康人设计出抗氧化维生素以及其他化合物的适应性处方,依然需要进一步的研究。未来对抗氧化药物的研究应更加注重探究抗氧化剂影响基

因表达、参与细胞信号和诱导毒物兴奋效应的精确机制,着重提高药物的吸收效率、安全性和靶向性。

#### 参考文献:

- [1] Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry [J]. *J Gerontol*, 1956, **11**:298-300.
- [2] Chen W, Rezaizadehnajafi L, Wink M. Influence of resveratrol on oxidative stress resistance and life span in *Caenorhabditis elegans* [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2013, **65**(5):682-688.
- [3] Escoté X, Miranda M, Menoyo S, Rodríguez-Porata B, Carmona-Gutiérrez D, Jungwirth H, et al. Resveratrol induces antioxidant defence via transcription factor Yap1p [J]. *Yeast*, 2012, **29**(7):251-263.
- [4] Wang CX, Wheeler CT, Alberico T, Sun XP, Seeberger J, Laslo M, et al. The effect of resveratrol on lifespan depends on both gender and dietary nutrient composition in *Drosophila melanogaster* [J]. *Age*, 2013, **35**(1):69-81.
- [5] Selman C, McLaren JS, Collins AR, Duthie GG, Speakman JR. Deleterious Consequences of antioxidant supplementation on lifespan in a wild-derived mammal [J]. *Biol Lett*, 2013, **9**(4):20130432.
- [6] Shen LR, Parnell LD, Ordovas JM, Lai CQ. Curcumin and aging [J]. *Biofactors*, 2013, **39**(1):133-140.
- [7] Archer CR, Köehler A, Pirk CW, Apostolides Z, Nicolson SW. Antioxidant supplementation can reduce the survival costs of excess amino acid intake in honeybees [J]. *J Insect Physiol*, 2014, **71**:78-86.
- [8] Niu YC, Na LX, Feng RN, Gong LY, Zhao YE, Li Q, et al. The phytochemical, EGCG, extends lifespan by reducing liver and kidney function damage and improving age-associated inflammation and oxidative stress in healthy rats [J]. *Aging Cell*, 2013, **12**(6):1041-1049.
- [9] Havermann S, Rohrig R, Chovolou Y, Humpf HU, Waetjen W. Molecular effects of baicalein in Hct116 cells and *Caenorhabditis elegans*: activation of the Nrf2 signaling pathway and prolongation of lifespan [J]. *J Agric Food Chem*, 2013, **61**(9):2158-2164.
- [10] Aubert G, Lansdorp PM. Telomeres and aging [J]. *Physiol Rev*, 2008, **88**(2):557-579.
- [11] Burzynski SR. Gene silencing-a new theory of aging [J]. *Med Hypotheses*, 2003, **60**(4):578-583.
- [12] Buffenstein R, Edrey YH, Yang T, Mele J. The oxidative stress theory of aging: embattled or invincible? Insights from non-traditional model organisms [J]. *Age*, 2008, **30**(2-3):99-109.
- [13] Kitani K, Osawa T, Yokozawa T. The effects of tetrahydrocurcumin and green tea polyphenol on the survival of male C57BL/6 mice [J]. *Biogerontology*, 2007, **8**(5):567-573.
- [14] Liao VC, Yu CW, Chu YJ, Li WH, Hsieh YC, Wang TT. Curcumin-mediated lifespan extension in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Mech Ageing Dev*, 2011, **132**(10):480-487.
- [15] Saul N, Pietsch K, Menzel R, Stürzenbaum SR, Steinberg CE. Catechin induced longevity in *C.elegans*: from key regulator genes to disposable soma [J]. *Mech Ageing Dev*, 2009, **130**(8):477-486.
- [16] Marchal J, Pifferi F, Aujard F. Resveratrol in mammals: effects on aging biomarkers, age-related diseases, and life span [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2013, **1290**(1):67-73.
- [17] Hector KL, Lagisz M, Nakagawa S. The effect of resveratrol on longevity across species: a meta-analysis [J]. *Biol Lett*, 2012, **8**(5):790-793.
- [18] Poulsen MM, Vestergaard PF, Clasen BF, Radko Y, Christensen LP, Stødkilde-Jørgensen H, et al. High-dose resveratrol supplementation in obese men an investigator-initiated, randomized, placebo-controlled clinical trial of substrate metabolism, insulin sensitivity, and body composition [J]. *Diabetes*, 2013, **62**(4):1186-1195.
- [19] Sadowska-Bartoszyńska I, Bartoszyński G. Effect of antioxidants supplementation on aging and longevity [J]. *Biomed Res Int*, 2014, **2014**.
- [20] Pallauf K, Bendall JK, Scheiermann C, Watschinger K, Hoffmann J, Roeder T, et al. Vitamin C and lifespan in model organisms [J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, **58**:255-263.
- [21] Ernst I, Pallauf K, Bendall JK, Paulsen L, Huebner P, Roeder T, et al. Vitamin E supplementation and lifespan in model organisms [J]. *Ageing Res Rev*, 2013, **12**(1):365-375.
- [22] Selman C, McLaren JS, Collins AR, Duthie GG, Speakman JR. Deleterious consequences of antioxidant supplementation on lifespan in a wild-derived mammal [J]. *Biol Lett-UK*, 2013, **9**(4):20130432.



- [23] Lam YT, Stocker R, Dawes IW. The lipophilic antioxidants  $\alpha$ -tocopherol and coenzyme Q10 reduce the replicative lifespan of *Saccharomyces cerevisiae* [J]. *Free Radical Bio Med*, 2010, **49** (2):237-244.
- [24] Krementsova A, Roshina N, Tsybul'ko E, Rybina O, Symonenko A, Pasyukova E. Reproducible effects of the mitochondria-targeted plastoquinone derivative SkQ1 on *Drosophila melanogaster* lifespan under different experimental scenarios [J]. *Biogerontology*, 2012, **13**(6):595-607.
- [25] Kolosova NG, Stefanova N, Muraleva NA, Skulachev VP. The mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 but not N-acetylcysteine reverses aging-related biomarkers in rats [J]. *Aging* (Albany, NY), 2012, **4**(10):686.
- [26] Vecchio G, Galeone A, Brunetti V, Maiorano G, Sabella S, Cingolani R, et al. Concentration-dependent, size-independent toxicity of citrate capped AuNPs in *Drosophila melanogaster* [J]. *PLoS One*, 2012, **7**(1):e29980.
- [27] Kim J, Takahashi M, Shimizu T, Shirasawa T, Kajita M, Kanayama A, et al. Effects of a potent antioxidant, platinum nanoparticle, on the lifespan of *Caenorhabditis elegans* [J]. *Mech Ageing Dev*, 2008, **129**(6):322-331.
- [28] Wang LJ, Li YM, Lei L, Liu YW, Wang XB, Ma KY, et al. Cranberry anthocyanin extract prolongs lifespan of fruit flies [J]. *Exp Gerontol*, 2015, **69**: 189-195.
- [29] Xiong LG, Huang JA, Li J, Yu PH, Zhang JW, Gong YS, et al. Black tea increased survival of *Caenorhabditis elegans* under stress [J]. *J Agric Food Chem*, 2014, **62**(46):11163-11169.
- [30] Ibe S, Kumada K, Yoshida K, Otake K. Natto (fermented soybean) extract extends the adult lifespan of *Caenorhabditis elegans* [J]. *Biosci Biotech Biochem* (BBB), 2013, **77**(2):392-394.
- [31] Peng C, Zuo YY, Kwan KM, Liang YA, Chan HY, Huang Y, et al. Blueberry extract prolongs lifespan of *Drosophila melanogaster* [J]. *Exp Gerontol*, 2012, **47**(2):170-178.
- [32] Snare DJ, Fields AM, Snell TW, Kubanek J. Lifespan extension of rotifers by treatment with red algal extracts [J]. *Exp Gerontol*, 2013, **48** (12):1420-1427.
- [33] Liu HB, Liang FY, Su WW, Wang N, Lv ML, Li PB, et al. Lifespan extension by n-butanol extract from seed of *Platycladus orientalis*, in *Caenorhabditis elegans* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, **147** (2): 366-372.
- [34] Sun K, Cao S, Pei L, Matsuura A, Xiang L, Qi J. A steroidal saponin from *Ophiopogon japonicus* extends the lifespan of yeast via the pathway involved in SOD and UTH1 [J]. *Int J Mol Sci*, 2013, **14**(3):4461-4475.
- [35] Lee EB, Ahri D, Kim BJ, Lee SY, Cha YS, Jeon H, et al. Genistein from *Vigna angularis* extends life span in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Biomol Ther* (Seoul), 2015, **23**(1):77-83.
- [36] Rodríguez-Chávez JL, Coballase-Urrutia E, Nieto-Camacho A, Delgado-Lamas G. Antioxidant capacity of "Mexican arnica" *Heterotheca inuloides* Cass natural products and some derivatives; their anti-inflammatory evaluation and effect on *C.elegans* life span [J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, (2015-03-02) [2015-06-12]. <http://www.hindawi.com/journals/omcl/2015/843237/>
- [37] Ng LF, Gruber J, Cheah IK, Goo CK, Cheong WF, Shui G, et al. The mitochondria-targeted antioxidant MitoQ extends lifespan and improves health span of a transgenic *Caenorhabditis elegans* model of Alzheimer disease [J]. *Free Radical Bio Med*, 2014, **71**:390-401.
- [38] Kim DK, Jeon H, Cha DS. 4-Hydroxybenzoic acid-mediated lifespan extension in *Caenorhabditis elegans* [J]. *J Funct Foods*, 2014, **7**:630-640.
- [39] Buechter C, Ackermann D, Havermann SA, Chovolou Y, Fritz GA, Waetjen W. Myricetin-mediated lifespan extension in *Caenorhabditis elegans* is modulated by DAF-16 [J]. *Int J Mol Sci*, 2013, **14**(6):11895-11914.
- [40] Edwards CB, Copes N, Brito AG, Canfield J, Bradshaw PC. Malate and fumarate extend lifespan in *Caenorhabditis elegans* [J]. *PLoS One*, 2013, **8**(3):e58345.
- [41] Canuelo A, Gilbert-Lopez B, Pacheco-Linan PA, Siles E, Miranda-Vizuet A. Tyrosol, a main phenol present in extra virgin olive oil, increases lifespan and stress resistance in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Mech Ageing Dev*, 2012, **133**(8):563-574.
- [42] Wang F, Liu QD, Wang L, Zhang Q, Hua ZT. The molecular mechanism of rosmarinic acid extending the lifespan of *Caenorhabditis elegans* [J]. *Appl Mech Mater*, 2012, **140**:469-472.
- [43] Jing SQ, Zhang XM, Yan LJ. Antioxidant activity, antitumor effect, and antiaging property of proanthocyanidins extracted from *Kunlun chrysanthemum* flowers [J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, (2015-01-01) [2015-06-12]. <http://www.hindawi.com/jour>

- nals/omcl/2015/983484/abs/
- [44] Lei M, Xu M, Zhang Z, Zhang M, Gao Y. The analysis of saccharide in black garlic and its antioxidant activity[J]. *Adv J Food Sci Tech*, 2014, **6** (6): 755-760.
- [45] Olak D, Ayar A, Uysal H. The effects of *Punica granatum* L. ethanol extract including the antioxidant flavonoids on *Drosophila melanogaster* lifespan [J]. *J Appl Biol Sci*, 2014, **8**(3):6-9.
- [46] Rawal S, Singh P, Gupta A, Mohanty S. Dietary intake of *Curcuma longa* and *Embolica officinalis* increases life span in *Drosophila melanogaster* [J]. *Biomed Res Int*, (2014-05-22) [2015-06-12]. <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/910290/abs/>
- [47] Lopez T, Schriener SE, Okoro M, Lu D, Chiang BT, Huey J, et al. Green tea polyphenols extend the lifespan of male *Drosophila melanogaster* while impairing reproductive fitness [J]. *J Med Food*, 2014, **17**(12):1314-1321.
- [48] Shen LR, Xiao F, Yuan P, Chen Y, Gao QK, Parnell LD, et al. Curcumin-supplemented diets increase superoxide dismutase activity and mean lifespan in *Drosophila* [J]. *Age*, 2013, **35** (4): 1133-1142.
- [49] Zuo Y, Peng C, Liang Y, Ma KY, Hye C, Huang Y, et al. Sesamin extends the mean lifespan of fruit flies [J]. *Biogerontology*, 2013, **14**(2):107-119.
- [50] Weisman NY, Men'shchikova E, Zenkov N, Kandalintseva N, Golubovsky M. Effect of phenol inducing antioxidant responsive element on *D.melanogaster* lifespan [J]. *Adv Gerontol*, 2012, **2** (3):221-229.
- [51] Zhang Z, Hu S, Shao C, Wang H, Zhang Y. Protective effect of phloridzin on the fat-induced oxidative damage in *Drosophila melanogaster* [J]. *Food Sci Biotechnol*, 2012, **4**:054.
- [52] Pimentel E, Vidal LM, Cruces MP, Janczur MK. Action of protoporphyrin-IX (PP-IX) in the lifespan of *Drosophila melanogaster* deficient in endogenous antioxidants, SOD and Cat [J]. *Open J Anim Sci*, 2013, **3**(4):1.
- [53] Yang JH, Dong SM, Jiang QC, Kuang TJ, Huang WT, Yang JX. Changes in expression of manganese superoxide dismutase, copper and zinc superoxide dismutase and catalase in *Brachionus calyciflorus* during the aging process [J]. *PLoS One*, 2013, **8**(2):e57186.
- [54] Rascon B, Hubbard BP, Sinclair DA, Amdam GV. The lifespan extension effects of resveratrol are conserved in the honey bee and may be driven by a mechanism related to caloric restriction [J]. *Aging*, 2012, **4**(7):499-508.
- [55] Liu T, Qi H, Ma L, Liu Z, Fu H, Zhu W, et al. Resveratrol attenuates oxidative stress and extends life span in the annual fish *Nothobranchius guentheri* [J]. *Rejuven Res*, 2015, **18**(3):225-233.
- [56] Manskikh VN, Krasilshchikova MS, Vygodin V. Effect of the mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 on development of spontaneous tumors in BALB/c mice [J]. *Biochemistry- Moscow*, 2014, **79**(10):1136-1139.
- [57] Thavamani BS, Mathew M, Dhanabal SP. Anti-cancer activity of *Cissampelos pareira* against Dalton's lymphoma ascites bearing mice [J]. *Pharmacogn Mag*, 2014, **10**(39):200-206.
- [58] Porquet D, Casadesús G, Bayod S, Vicente A, Canudas AM, Vilaplana J, et al. Dietary resveratrol prevents Alzheimer's markers and increases life span in SAMP8 [J]. *Age*, 2013, **35**(5):1851-1865.
- [59] Farr S, Price TO, Banks WA, Ercal N, Morley JE. Effect of alpha-lipoic acid on memory, oxidation, and lifespan in SAMP8 mice [J]. *J Alzheimers Dis*, 2012, **32**(2):447-455.
- [60] Rogovin KA, Khrushcheva AM, Shekarova ON, Ushakova MV, Manskikh VN, Sokolova OV, et al. Effects of mitochondria-targeted plastoquinone derivative antioxidant (SkQ1) on demography of free-breeding Campbell dwarf hamsters (*Phodopus campbelli*) kept in outdoor conditions. Reproduction and lifespan: explanation in the framework of ultimate loads [J]. *Biochemistry- Moscow*, 2014, **79**(10):1117-1129.
- [61] Bostwick DG, Alexander EE, Singh R, Shan A, Qian JA, Oberley LW, et al. Antioxidant enzyme expression and reactive oxygen species damage in prostatic intraepithelial neoplasia and cancer [J]. *Cancer*, 2000, **89**(1):123-134.
- [62] Schlernitzauer A, Oiry C, Hamad R, Galas S, Cortade F, Chabi B, 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** (11):e78788.
- [63] Flora SJ. Structural, chemical and biological aspects of antioxidants for strategies against metal and metalloid exposure [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2009, **2**(4):191-206.
- [64] Huber A, Thongphasuk P, Erben G, Lehmann WD,



- Tuma S, Stremmel W, *et al*. Significantly greater antioxidant anticancer activities of 2,3-dehydrosilybin than silybin [J]. *Biochim Biophys Acta- General Subjects*, 2008, **1780**(5):837-847.
- [65] Thongphasuk P, Stremmel W, Chamulitrat W. 2,3-Dehydrosilybin is a better DNA topoisomerase I inhibitor than its parental silybin [J]. *Chemotherapy*, 2009, **55**(1):42-48.
- [66] Dai DF, Chiao YA, Marcinek D, Szeto H, Rabinovitch P. Mitochondrial oxidative stress in aging and healthspan [J]. *Longev Healthspan*, 2014, **3**(6):1-22.
- [67] Ristow M, Zarse K. How increased oxidative stress promotes longevity and metabolic health: the concept of mitochondrial hormesis (mitohormesis) [J]. *Exp Gerontol*, 2010, **45**(6):410-418.
- [68] Carosio R, Zuccari G, Orienti IA, Montaldo PG. Sodium ascorbate induces apoptosis in neuroblastoma cell lines by interfering with iron uptake [J]. *Mol Cancer*, 2007, **6**(1):55.
- [69] He NW, Zhao Y, Guo L, Shang J, Yang XB. Antioxidant, antiproliferative, and pro-apoptotic activities of a saponin extract derived from the Roots of *Panax notoginseng* (Burk.) F.H. Chen [J]. *J Med Food*, 2012, **15**(4):350-359.
- [70] Hsu CL, Huang SL, Yen GC. Inhibitory effect of phenolic acids on the proliferation of 3T3-L1 preadipocytes in relation to their antioxidant activity [J]. *J Agric Food Chem*, 2006, **54**(12):4191-4197.
- [71] Seeram NP, Adams LS, Henning SM, Niu Y, Zhang Y, Nair MG, *et al*. *In vitro* antiproliferative, apoptotic and antioxidant activities of punicalagin, ellagic acid and a total pomegranate tannin extract are enhanced in combination with other polyphenols as found in pomegranate juice [J]. *J Nutr Biochem*, 2005, **16**(6):360-367.
- [72] Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet*, 2004, **364**(9441):1219-1228.
- [73] Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases [J]. *Sao Paulo Med J*, 2015, **133**(2):164-165.
- [74] Miwa S, Riyahi K, Partridge L, Brand MD. Lack of correlation between mitochondrial reactive oxygen species production and life span in *Drosophila* [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2004, **1019**(1):388-391.
- [75] Janssen-Heininger YM, Mossman BT, Heintz NH, Forman HJ, Kalyanaraman B, Finkel T, *et al*. Redox-based regulation of signal transduction: principles, pitfalls, and promises [J]. *Free Radical Bio Med*, 2008, **45**(1):1-17.
- [76] Poljsak B, Šuput D, Milisav I. Achieving the balance between ROS and antioxidants: when to use the synthetic antioxidants [J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, (2013-04-29) [2015-06-12] <http://www.hindawi.com/journals/omcl/2013/956792/>
- [77] Zeidón-Chuliá F, Gelain DP, Kolling EA, Rybarczyk-Filho JL, Ambrosi P, Terra SR, *et al*. Major components of energy drinks (caffeine, taurine, and guarana) exert cytotoxic effects on human neuronal SH-SY5Y cells by decreasing reactive oxygen species production [J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, (2013-05-22) [2015-06-12] <http://www.hindawi.com/journals/omcl/2013/791795/>
- [78] Sayin VI, Ibrahim MX, Larsson E, Nilsson JA, Lindahl P, Bergo MO. Antioxidants accelerate lung cancer progression in mice [J]. *Sci Transl Med*, 2014, **6**(221):221ra15.
- [79] Poljsak B, Milisav I. Oxidized forms of dietary antioxidants: friends or foes? [J]. *Trends Food Sci Tech*, 2014, **39**(2):156-166.
- [80] Shibamura A, Ikeda T, Nishikawa Y. A method for oral administration of hydrophilic substances to *Caenorhabditis elegans*: effects of oral supplementation with antioxidants on the nematode lifespan [J]. *Mech Ageing Dev*, 2009, **130**(9):652-655.
- [81] Pando D, Caddeo C, Manconi M, Fadda AM, Pazos C. Nanodesign of olein vesicles for the topical delivery of the antioxidant resveratrol [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2013, **65**(8):1158-1167.
- [82] Kim J, Takahashi M, Shimizu T, Shirasawa T, Kajita M, Kanayama A, *et al*. Effects of a potent antioxidant, platinum nanoparticle, on the lifespan of *Caenorhabditis elegans* [J]. *Mech Ageing Dev*, 2008, **129**(6):322-331.
- [83] Lee KS, Lee BS, Semnani S, Avanesian A, Um CY, Jeon HJ, *et al*. Curcumin extends life span, improves health span, and modulates the expression of age-associated aging genes in *Drosophila melanogaster* [J]. *Rejuvenation Res*, 2010, **13**(5):561-570.

## Research progress in correlations between antioxidants and lifespan extension

WU Qi, ZHU Chen-xing, FAN Xiao-lan, YANG De-ying, YANG Ming-yao

(*Key Laboratory of Animal Genetic Resources Exploration and Innovation of Sichuan Province, Sichuan Agricultural University, Chengdu 611130, China*)

**Abstract:** Oxidative damage theory is currently one of the predominant theories on the mechanisms of aging. Previous research has shown that antioxidants can extend the lifespan in the model organism by scavenging free radicals, inducing the expression of stress related genes and hormesis. However, recent studies have suggested that these pharmaceuticals may cause serious side effects, such as promoting oxidation, increasing the risk of cancer, and destroying the metabolic balance. The low absorption and targeting property also limit the efficiency of most antioxidants. As a result, the correlation between antioxidants and lifespan extension remains to be demonstrated. We reviewed the research progress in the field of lifespan extension by antioxidants in recent years and provided references for future research in related areas.

**Key words:** antioxidants; lifespan; aging; reactive oxygen species; oxidative damage

**Foundation item:** The project supported by National Natural Science Foundation of China (31471998); Innovative Research Team in Sichuan Agricultural University (03571569); and "Thousand Talents Program" in Sichuan Province

**Corresponding author:** YANG Ming-yao, E-mail: yangmingyao@sicau.edu.cn, Tel: (028)82783043

(收稿日期:2015-06-12 接受日期:2015-11-17)

(本文编辑:齐春会)