

动物衰老模型的研究进展

尹丹阳, 胡 怡, 史仍飞

(上海体育学院运动健康学院, 上海 200438)

[摘要] 随着全球老龄化日益严重, 衰老相关问题成了健康领域的一个研究热点。近年来, 动物衰老模型得到广泛开发与应用, 在衰老机制研究中具有重要意义。其中, 线虫和果蝇等寿命较短的动物在衰老研究中具有天然优势; 各类大鼠、小鼠衰老模型被用于多种衰老研究; 同时, 非洲青鳉鱼等新型动物衰老模型也相继得以开发应用。本文回顾了目前在衰老研究中使用的主要动物模型, 并对各模型的建立方法、模型成功与否的评价指标、优缺点进行分析, 以期为相关研究提供参考。

[关键词] 衰老; 动物模型; 评价

[中图分类号] R-332; Q95-33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1674-5817(2023)02-0156-07



Advances in Animal Aging Models

YIN Danyang, HU Yi, SHI Rengfei

(School of Exercise and Health, Shanghai University of Sport, Shanghai 200438, China)

Correspondence to: SHI Rengfei (ORCID: 0000-0002-8310-6526), E-mail: rfshi@sus.edu.cn

[ABSTRACT] With the increasing severity of global aging, aging-related issues have become the hotspot in the field of health. In recent years, animal aging models have been widely developed and applied, which is of great significance in the study of aging mechanism. Animals with short life span, such as *Caenorhabditis Elegans* and *Drosophila Melanogaster*, have natural advantages in the study of aging. Various rat and mouse aging models have been used in aging studies. In recent years, new animal aging models have been developed, such as the African turquoise killifish. The authors reviewed main animal models used in the study of aging, and analyzed the establishment methods, evaluation indexes, advantages and disadvantages of each model in order to provide reference for related research.

[Key words] Aging; Animal model; Evaluation

人口老龄化已成为一个日益严重的全球性问题。联合国预计, 到2050年, 亚洲将有近四分之一的人口超过60岁^[1]。衰老与心血管疾病等多种慢性病显著相关^[2]。随着年龄增长, 人体开始出现身体虚弱、认知功能下降, 同时患多种疾病的风险增加, 包括癌症、糖尿病、心血管疾病、肌肉骨骼和神经退行性疾病。与年龄有关的疾病往往严重影响生活质量, 并对个人、家庭和社会造成不良后果^[3-4]。

衰老相关研究, 包括衰老的分子机制、应对策略

等, 已成为当前一大研究热点。由于动物自然衰老通常需要较长时间, 越来越多的研究人员通过D-半乳糖、基因敲除等方法来建立细胞和动物衰老模型。尽管细胞模型能够用于机制研究, 但无法从整体层面探讨衰老的机制。因此, 动物衰老模型具有独特的研究价值。在动物实验研究中, 从线虫、果蝇等无脊椎动物, 到大鼠、小鼠等脊椎动物, 都已开发出衰老模型, 并广泛应用于衰老相关研究。不同模型各有优缺点, 都有不同程度的应用^[5]。

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目“低雌激素条件下肌源性17 β -estradiol介导的运动预防肌少症的机制研究”(32171136); 上海自然科学基金资助项目“运动对骨骼肌Aromatase/17 β -estradiol通路的影响及功能研究”(19ZR1452900); 国家重点研发项目子课题“肌少症被动运动干预研究及验证”(2020YFC2005604)

[第一作者] 尹丹阳(1991—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 运动生物化学与运动营养。E-mail: greenyin@vip.qq.com

[通信作者] 史仍飞(1976—), 男, 教授, 博士生导师, 研究方向: 运动生物化学与运动营养。E-mail: rfshi@sus.edu.cn. ORCID: 0000-0002-8310-6526

本研究通过计算机检索PubMed、中国知网等数据库,以动物衰老模型(animal model of ageing)、小鼠衰老模型(mouse model of ageing)、大鼠衰老模型(rat model of ageing)、*D*-半乳糖衰老模型(*D*-gal induced ageing model)等为关键词,检索期限从2012年1月1日起至2021年12月31日。排除非动物衰老模型的研究(如细胞衰老模型),以及具体某种疾病的衰老模型(如帕金森动物模型),纳入多种动物衰老模型,并对其建立方法、衰老指标、优缺点进行汇总(表1),以期衰老相关研究提供参考。

1 无脊椎动物衰老模型

1.1 线虫

自1974年以来,隐杆线虫(*Caenorhabditis Elegans*)一直被用作实验模型动物^[6]。隐杆线虫在实验室条件下存活不超过1个月,可以观察其完整生命周期。线虫的许多衰老表型与人类相似,包括身体活动变化、食物摄入减少、DNA损伤积累、脂褐质积累和生殖细胞组织减少等^[7]。

1.2 果蝇

果蝇(*Drosophila Melanogaster*)生命周期只有3个月,在衰老阶段会出现新陈代谢、组织功能、生殖能力、身体活动和行为等方面的变化。在衰老研究中,果蝇具有建模快、可模拟多细胞环境和多组织相互作用、易于产生大量种群等优势^[8]。同时,果蝇具有一些高等脊椎动物的结构,如大脑和心脏^[9]。另外,果蝇的肌肉占身体质量的比例很大,并且结构上与哺乳动物的肌肉有许多相似之处^[8]。因此,开发果蝇衰老模型可以用于进一步研究衰老对肌肉、大脑、心脏的影响^[10-11]。然而,果蝇因为缺乏干细胞而没有再生能力,因此其虽然可以进行骨骼肌衰老研究,但具有一定的局限性。

综上,无脊椎动物由于寿命短,具有建模快、方便培养观察的优势,部分衰老研究可以通过无脊椎动物模型,复制某些人类衰老的特征,快速探索衰老机制。然而,无脊椎动物缺乏特定的器官和系统(如血液、骨骼和适应性免疫系统),而这些器官和系统是人类衰老和与年龄相关疾病的重要组成部分。因此,无脊椎动物衰老模型具有较大的局限性,例如无法将它们用作研究骨骼系统衰老的模型^[12]。无脊椎动物衰老模型的研究结果,可能需要通过建立结构和生理机制与人类更相似的脊椎动物模型来进一步验证。

2 脊椎动物衰老模型

2.1 斑马鱼

斑马鱼(*Danio Rerio*)已被广泛应用于衰老研究模型^[13-14]。与小鼠相比,斑马鱼的实验成本较低,胚胎数量多,可以进行大规模的遗传和药理学干预^[15]。

斑马鱼一般寿命为36~42个月,在实验室条件下可以观察其自然衰老状态。衰老模型下的斑马鱼可出现衰老的关键特征,包括年龄依赖性线粒体功能障碍、端粒退化和蛋白质氧化^[13]。端粒酶缺陷型转基因斑马鱼的中位寿命只有9个月,能够表现出加速衰老的表型,因此可能进一步缩短实验研究时间^[16]。

然而,斑马鱼缺少哺乳动物所具有的特定器官,如肺或骨髓,在研究上有一定局限性。

2.2 绿松石鲮鱼

绿松石鲮鱼(*Nothobranchius*)是目前可以圈养繁殖的寿命最短的脊椎动物^[17],在适宜的实验室条件下其寿命为4~6个月。绿松石鲮鱼显示出许多与人类共有的分子、细胞和生理老化表型^[17-18]。与衰老的哺乳动物类似,随着年龄的增长,它们会逐渐失去毛发和皮肤色素^[19],并出现脊柱弯曲异常、自发活动减少等年龄依赖性特征^[17]。此外,端粒的长度也与人类相似^[20]。这些特征都使绿松石鲮鱼在衰老研究中具有天然优势。

斯坦福大学的研究人员基于绿松石鲮鱼基因组,利用基因编辑技术培育了非洲青鲮鱼(African turquoise killifish),其寿命缩短为9~26周,能够进一步缩短衰老研究周期^[21-22]。

然而,同斑马鱼一样,绿松石鲮鱼也缺少一些哺乳动物的特定器官,如骨髓,无法用于该类器官的相应研究。

2.3 小鼠

小鼠体内包含99%的人类基因,基因同源性高达78.5%^[23]。同时,与其他动物相比,小鼠基因组转化技术非常成熟。而且小鼠相对便宜,是实验动物模型的理想来源^[24]。由于自然衰老小鼠耗时较长,目前已开发出*D*-半乳糖衰老模型小鼠、快速老化模型小鼠、基因工程小鼠等,一定程度上缩短了衰老模型的建模时间。

2.3.1 自然衰老模型

不同种系小鼠的预期寿命有一定差异,通常为2~4年。衰老研究中常用的C57BL/6J雌性小鼠的中位寿

表1 常见衰老动物模型的建立方法、评价指标及优缺点

Table 1 Establishment methods, evaluation indexes, advantages and disadvantages of common aging animal models

动物 Animal	模型 Model	一般寿命 Lifespan	模型建立方法 Establishment method	衰老评价指标 Evaluation index	优点 Advantage	缺点 Disadvantage
线虫 <i>Caenorhabditis Elegans</i>	自然衰老模型	1个月 ^[7]	实验环境下可观察其完整生命周期;可进行基因干预	咽部/头部组织减少,体壁肌肉组织减少,肌团密度减少;身体运动逐渐减少,最大速度下降,趋化反应减少;代谢率下降;生殖细胞少,生产后代数量减少;脂褐质积累,DNA损伤积累,羧基含量增加,卵黄蛋白积累,蛋白酪氨酸激酶活性下降,溶酶体水解酶增加	建模快;许多衰老表型与人类相似	缺乏特定器官和系统
果蝇 <i>Drosophila Melanogaster</i>	自然衰老模型	3个月 ^[8]	实验环境下可观察其完整生命周期;可进行基因干预	体质量和胸腔体积减少;活动减少,攀爬和飞行减少,拍打翅膀频率减少;代谢率下降;生殖能力下降;DNA损伤积累,线粒体功能障碍,脂褐素和过氧化物积累	建模快;有接近高等脊椎动物的特征	缺乏特定器官和系统;缺乏干细胞而没有再生能力
斑马鱼 <i>Danio Rerio</i>	自然衰老模型	36~42月 ^[13]	实验环境下可观察其完整生命周期	脊柱弯曲,肌肉退化;游泳能力下降;生殖能力下降;视网膜色素上皮中Drusen样病变;SA-β-gal染色增加,脂褐素积累,肌肉中氧化蛋白增加,端粒缩短,线粒体膜成分变化,无症状细胞内胞嘧啶甲基化减少	建模快;实验成本较低,胚胎产生数量多	作为鱼类,缺少特定器官和系统
非洲青鳉鱼 African turquoise killifish	基因组编辑衰老模型	9~26周 ^[21]	通过CRISPR/Cas9基因组编辑,生成基因编辑胚胎,并培育至成年	脊柱弯曲,颜色消退,体型变小;生育能力下降;运动/活动减少;认知障碍;脂褐素积累,细胞凋亡增加,端粒缩短,线粒体损伤,神经变性,鳍再生减少	基因改造快速高效,建模快;作为脊椎动物与人类更为相似	作为鱼类,缺少特定器官和系统
小鼠 Mouse	自然衰老模型	2~4年 ^[25]	自然生长至衰老阶段	被毛无光泽,脱毛,脊柱弯曲;行动迟缓,活动量减少;SA-β-gal染色增加;衰老相关基因的表达增加	呈现自然衰老特征	建模时间长
	D-半乳糖诱导衰老模型	注射1月后提早衰老 ^[31]	定期定量注射D-半乳糖	骨骼肌的肌质/体质比、横截面积和纤维直径显著降低;SA-β-gal染色增加;衰老相关基因的表达增加	建模时间相对较短,重复性好,存活率较高	免疫生化指标与自然衰老小鼠存在差异
	快速老化模型	1年左右 ^[41]	日本京都大学研究人员培育的SAMP快速老化小鼠	被毛无光泽,脱毛,皮肤溃疡,脊柱弯曲;行动迟缓,活动量减少;学习记忆力障碍;增龄性骨质疏松;衰老相关生化指标变化	缩短衰老周期;衰老症状与自然衰老小鼠一致	维系成本较高
	基因衰老模型	不同敲除模型有差异	p21和p53基因敲除;P16基因敲除	被毛无光泽,皮肤弹性下降,消瘦;学习记忆力下降;行动力下降,运动协调能力下降;衰老相关生化指标变化	特异性敲除基因,可研究单个基因对衰老的影响	与自然衰老有差异;成本高
大鼠 Rat	D-半乳糖诱导衰老模型	2.5~3年	定期定量注射D-半乳糖	被毛光泽和皮肤弹性下降,形体消瘦;运动协调性、抗疲劳特性和耐力下降;学习和记忆能力下降;生化指标和神经化学指标出现衰老性变化	实验大鼠在行为学和形态学上与人类自然衰老相似	建模时间较长

注: SA-β-gal, β-半乳糖苷酶; CRISPR/Cas9, 规律成簇间隔短回文重复及其相关核酸酶; SAMP, 快速老化小鼠。
Note: SA-β-gal, senescence-associated β-galactosidase; CRISPR/Cas9, clustered regularly interspaced short palindromic repeats and its associated nuclease; SAMP, senescence accelerated mouse/prone.

命为914 d, 雄性901 d^[25]。与衰老相关的生物标志物至少要在18个月龄后才被检测到^[23], 因此, 大多数自然衰老的小鼠模型都在18个月龄或以上。也有其他年龄的自然衰老小鼠模型, 如27月龄^[26]、88~96周龄^[27]、22月龄^[28-29]、24月龄^[30]。与用于研究衰老的其他模型动物相比, 自然衰老小鼠的建模时间长、实验成本也高。

2.3.2 D-半乳糖诱导衰老模型小鼠

D-半乳糖是一种6碳醛糖, 天然存在于人体和多种食物中^[51]。D-半乳糖在高含量的情况下可通过半乳糖氧化酶的催化转化为醛糖和过氧化氢, 从而产生活性氧 (reactive oxygen species, ROS)^[52]。ROS的增加可能导致氧化应激、炎症反应、线粒体功能障碍和凋亡, 从而诱导产生衰老症状^[53]。

D-半乳糖致衰老的动物模型是由我国学者龚国清等^[31]于1991年根据代谢紊乱衰老模型构建而成。研究者给3月龄小鼠每天眼球后注射D-半乳糖0.12 mg/g, 连续一个月, 结果发现与同龄鼠相比, D-半乳糖诱导小鼠出现各种衰老表型变化, 这些变化与21月龄鼠接近, 表明该方法可以构建动物衰老模型。之后, 更多的衰老研究使用了该模型。注射D-半乳糖的小鼠表现出认知功能障碍和神经退行性变^[32-33], 免疫反应减弱^[34], 氧化应激加剧^[31], 而且衰老相关基因的表达增加, 标志衰老的 β -半乳糖苷酶阳性染色增加^[35]。

D-半乳糖诱导的衰老模型建模时间相对较短、重复性好, 并且在整个实验期间的存活率较高^[36]。然而, 也有研究者提出, 虽然D-半乳糖诱导衰老模型小鼠的某些指标接近自然衰老小鼠, 但免疫生化指标与自然衰老小鼠存在差异^[37-38]。

2.3.3 快速老化模型小鼠

快速老化小鼠 (senescence accelerated mouse, SAM) 是日本京都大学研究人员培育的一种近交系衰老模型小鼠, 分为正常老化的R系统 (SAMR) 和快速老化的P系统 (SAMP)^[39-40]。SAMP系统在4~6月龄后迅速出现老化特征, 如行动迟缓、脱毛、脊柱弯曲等。SAMR系统则表现为正常衰老, 常作为SAMP的对照。与SAMR相比, SAMP的衰老过程更快, 寿命更短^[41]。SAMP在衰老过程中与年龄相关的病理表型与老年人类相似, 例如SAMP1、P2、P7、P9、P10、P11中的老年淀粉样变性, SAMP6中的老年骨质疏松症, SAMP8和P10中的学习和记忆缺陷等^[42]。SAMP8可用于骨骼肌、神经系统相关的衰老研究; SAMP3可用作

增龄性关节炎研究模型; SAMP6可用于老年骨质研究; SAMP1和SAMP9可用作视觉器官老化模型; SAMP10可作为老年痴呆症模型^[43-44]。

肌少症是一种与年龄相关的全身骨骼肌疾病, 其特征是肌肉质量减少和肌肉功能降低^[55]。与SAMP6和SAMR1相比, SAMP8小鼠骨骼肌更早出现衰老的典型特征^[44]。许多研究已经使用SAMP8小鼠来验证运动干预对肌少症的影响。Takigawa等^[54]使用SAMP8小鼠模型研究长期运动对肌少症的预防效果, 发现25周的跑步机运动后, SAMP8小鼠衰老相关的肌肉功能衰退有所恢复, 表明长期运动锻炼可能有助于预防肌少症。

2.3.4 基因工程小鼠

随着基因技术日渐成熟, 可以通过转基因、基因剔除、基因打靶等技术, 构建需要的实验小鼠模型。在衰老研究中, 大多数研究都使用了基因敲除小鼠^[45]。

p21和p53基因缺失的小鼠模型已用于细胞衰老研究^[46-47]。敲除p53基因可改善衰老表型, 并延长Zmpste24^{-/-}小鼠 (一种早衰小鼠) 的寿命^[47]。敲除p16可产生另一种衰老模型。有研究人员通过药物诱导去除了p16 (Ink4a) 阳性衰老细胞, 设计了一种新型转基因INK-ATTAC小鼠, 研究表明去除衰老细胞能够延长小鼠的寿命和健康期^[48]。

此外, 还有利用其他基因进行衰老研究的小鼠模型, 如白细胞介素10 (interleukin-10, IL-10) 基因缺陷小鼠 (IL10^{tm/m}) 模型。使用92周大的雄性IL-10缺陷 (IL10^{tm/m}) 小鼠, 可以进行老龄身体虚弱研究^[49]。

一般来说, 基因工程可以更快地建立小鼠模型, 但缺点是基因工程小鼠通常不具有自然衰老下观察到的典型特征。而且, 在小鼠中, 一次只能敲除一两个基因, 因此很难理解基因的相互作用^[50]。

2.4 大鼠

大鼠的自然寿命在2.5~3年, 建立自然衰老模型的耗时较长。目前在大鼠衰老研究中, D-半乳糖诱导衰老模型已被广泛使用。大鼠定期定量注射D-半乳糖可产生自然衰老的症状。通常皮下注射D-半乳糖 (每天125~300 mg/kg) 需要持续6~10周, 腹腔注射D-半乳糖 (每天100~300 mg/kg) 需要持续4~7周, 才能够建立稳定的衰老模型^[5]。

D-半乳糖诱导衰老模型的大鼠与人类自然衰老不仅在形态、行为特征上具有高相似度, 而且在分子生

物学水平上也有一致性。*D*-半乳糖诱导衰老大鼠的生化 and 生理变化包括氧化应激、线粒体功能障碍和心脏细胞凋亡。不同研究在*D*-半乳糖使用剂量、持续时间、用药方式、模型评价指标等方面都具有较大差异^[5]。

D-半乳糖诱导衰老大鼠也常被用作运动抗衰老模型,以探索运动对衰老的影响。在这些研究中,首先持续为大鼠腹腔注射*D*-半乳糖,以建立衰老模型(注射时间在4~6周,注射剂量为150~300 mg/kg/d);在此基础上,增加运动干预,主要包括跑步机、游泳等有氧运动^[56-59]。如Ginus等^[56]让*D*-半乳糖诱导衰老大鼠每周在跑步机上跑步4次,持续4周,结果发现*D*-半乳糖可导致大鼠破骨细胞数量增加,而跑步机运动能将其逆转至正常水平。此外,*D*-半乳糖诱导衰老大鼠在长期游泳训练(6~8周)后,也被证明在多方面产生抗衰老作用,包括增强心肌抗衰老功能^[57]、减轻骨骼肌萎缩^[58]、减轻大脑衰老等^[59]。

3 小结及展望

综上,目前已有多种动物模型可以用于衰老研究。线虫、果蝇这类无脊椎动物由于寿命短、结构简单,在研究衰老的分子机制上有一定优势。而大鼠、小鼠由于其基因与人类高度相似,生理结构比线虫和果蝇更为复杂,在衰老研究中可应用的领域更为广泛。*D*-半乳糖诱导衰老模型、基因敲除衰老模型的开发,也为大鼠、小鼠应用于衰老研究缩短了建模时间。最近,国内徐平研究团队在远交群ICR小鼠的生产群中偶然发现,哺乳中的小鼠有2只雄性仔鼠存在脱毛现象,随后通过突变子代与亲代回交后,其后代再进行自交,成功建立了无毛小鼠繁育群体(定名为SHJH^{hr});后续研究发现,该突变小鼠在9~11个月龄时皮肤上出现丘疹,甚至肉瘤,11月龄后开始陆续死亡,而且在生长、发育、繁殖及部分血液学指标上都显示出老化表型,尤其在骨骼和生存期方面出现明显的衰老特征,提示该小鼠有望用于衰老相关研究^[60]。此外,新型脊椎动物模型如绿松石鲟鱼的开发,也进一步缩短了脊椎动物用于衰老研究的周期。各种动物衰老模型有不同的优缺点,在不同研究领域各有应用。建议根据研究目的和研究设计,选择更符合实验需求的动物衰老模型。例如,运动抗衰老研究可以选择骨骼肌系统更接近人体的小鼠、大鼠衰老模型。

在探索衰老的病理和生理机制上,开发及构建衰

老动物模型具有独特的前景。目前,判断动物衰老模型是否建立成功,有一些较为通用的检测指标,如SA- β -gal阳性染色。但由于诱导衰老的因素及相关机制不同,判断衰老模型的各种标志物具有一定局限性。因此,目前用于动物衰老模型检测的最佳生物标志物组合,尚未达成共识,这也使得某些动物衰老模型的可信度和实用性存疑。尽管不同动物在衰老阶段的形态、外观特征有差异,但未来可以在衰老的其他指标上制定一定的标准,例如检测衰老相关蛋白、衰老相关基因水平的变化,以形成动物衰老模型的建模标准。

另一方面,虽然目前已开发出多种应用于衰老研究的动物模型,但由于衰老影响的范围较广,包括神经系统退化、肌肉骨骼退化、生殖能力减退等多方面,某一种动物模型并不能应用于所有方面的衰老研究。而具体到某一领域的衰老研究,可用的动物衰老模型也较为局限。例如研究运动对衰老的影响,需要聚焦于肌肉骨骼系统,无法采用鱼类动物模型,而主要采用大鼠、小鼠衰老模型,但其衰老周期较长。因此,未来研究中可以针对衰老影响的具体领域,开发适用于该领域的动物衰老模型。

[作者贡献 Author Contribution]

尹丹阳查找及筛选相关文献,撰写初稿并修改;
胡怡参与文稿修订,给予修改意见;
史仍飞审核与确定文章主体框架,审核、修改文稿。

[利益声明 Declaration of Interest]

所有作者均声明本文不存在利益冲突。

[参考文献 References]

- [1] HARPER S, KLIEN E. Forty years of global action on ageing: what has been achieved? [J]. J Popul Ageing, 2022, 15(1):1-5. DOI:10.1007/s12062-022-09362-w.
 - [2] IZQUIERDO M, MERCHANT R A, MORLEY J E, et al. International exercise recommendations in older adults (ICFSR): expert consensus guidelines[J]. J Nutr Health Aging, 2021, 25(7):824-853. DOI:10.1007/s12603-021-1665-8.
 - [3] BILSKI J, PIERZCHALSKI P, SZCZEPANIK M, et al. Multifactorial mechanism of sarcopenia and sarcopenic obesity. Role of physical exercise, microbiota and myokines [J]. Cells, 2022, 11(1):160. DOI:10.3390/cells11010160.
 - [4] KRITSILIS M, RIZOU S V, KOUTSOUDAKI P N, et al. Ageing, cellular senescence and neurodegenerative disease[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(10): 2937. DOI:10.3390/ijms19102937.
 - [5] 赵凡凡,周玉枝,高丽,等. *D*-半乳糖致衰老大鼠模型的研究进展[J]. 药学报, 2017, 52(3):347-354. DOI:10.16438/j.0513-4870.2016-0696.
- ZHAO F F, ZHOU Y Z, GAO L, et al. Advances in the study of

- the rat model of aging induced by *D*-galactose[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 2017, 52(3):347-354.
- [6] BRENNER S. The genetics of *Caenorhabditis elegans*[J]. *Genetics*, 1974, 77(1):71-94. DOI:10.1093/genetics/77.1.71.
 - [7] COLLINS J J, HUANG C, HUGHES S, et al. The measurement and analysis of age-related changes in *Caenorhabditis elegans*[J]. *WormBook*, 2008: 1-21. DOI: 10.1895/wormbook.1.137.1.
 - [8] PIPER M D W, PARTRIDGE L. *Drosophila* as a model for ageing[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(9 Pt A):2707-2717. DOI:10.1016/j.bbadis.2017.09.016.
 - [9] CHINTAPALLI V R, WANG J, DOW J A T. Using FlyAtlas to identify better *Drosophila melanogaster* models of human disease[J]. *Nat Genet*, 2007, 39(6): 715-720. DOI: 10.1038/ng2049.
 - [10] DEMONTIS F, PERRIMON N. FOXO/4E-BP signaling in *Drosophila* muscles regulates organism-wide proteostasis during aging[J]. *Cell*, 2010, 143(5): 813-825. DOI: 10.1016/j.cell.2010.10.007.
 - [11] OCORR K, PERRIN L, LIM H Y, et al. Genetic control of heart function and aging in *Drosophila*[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2007, 17(5):177-182. DOI:10.1016/j.tcm.2007.04.001.
 - [12] TISSENBAUM H A. Using *C. elegans* for aging research[J]. *Invertebr Reprod Dev*, 2015, 59(Sup1): 59-63. DOI: 10.1080/07924259.2014.940470.
 - [13] KISHI S, UCHIYAMA J, BAUGHMAN A M, et al. The zebrafish as a vertebrate model of functional aging and very gradual senescence[J]. *Exp Gerontol*, 2003, 38(7):777-786. DOI:10.1016/s0531-5565(03)00108-6.
 - [14] GILBERT M J H, ZERULLA T C, TIERNEY K B. Zebrafish (*Danio rerio*) as a model for the study of aging and exercise: physical ability and trainability decrease with age[J]. *Exp Gerontol*, 2014, 50:106-113. DOI:10.1016/j.exger.2013.11.013.
 - [15] KIKUCHI K. Dedifferentiation, transdifferentiation, and proliferation: mechanisms underlying cardiac muscle regeneration in zebrafish[J]. *Curr Pathobiol Rep*, 2015, 3(1):81-88. DOI:10.1007/s40139-015-0063-5.
 - [16] ANCHELIN M, ALCARAZ-PÉREZ F, MARTÍNEZ C M, et al. Premature aging in telomerase-deficient zebrafish[J]. *Dis Model Mech*, 2013, 6(5):1101-1112. DOI:10.1242/dmm.011635.
 - [17] GENADE T, BENEDETTI M, TERZIBASI E, et al. Annual fishes of the genus *Nothobranchius* as a model system for aging research[J]. *Aging Cell*, 2005, 4(5):223-233. DOI:10.1111/j.1474-9726.2005.00165.x.
 - [18] VALENZANO D R, TERZIBASI E, GENADE T, et al. Resveratrol prolongs lifespan and retards the onset of age-related markers in a short-lived vertebrate[J]. *Curr Biol*, 2006, 16(3): 296-300. DOI:10.1016/j.cub.2005.12.038.
 - [19] GEYFMAN M, ANDERSEN B. Clock genes, hair growth and aging (Albany NY)[J]. *Aging*, 2010, 2(3):122-128. DOI:10.18632/aging.100130.
 - [20] HARTMANN N, REICHWALD K, LECHER A, et al. Telomeres shorten while Tert expression increases during ageing of the short-lived fish *Nothobranchius furzeri*[J]. *Mech Ageing Dev*, 2009, 130(5):290-296. DOI:10.1016/j.mad.2009.01.003.
 - [21] HAREL I, BENAYOUN B A, MACHADO B, et al. A platform for rapid exploration of aging and diseases in a naturally short-lived vertebrate[J]. *Cell*, 2015, 160(5):1013-1026. DOI:10.1016/j.cell.2015.01.038.
 - [22] HU C K, BRUNET A. The African turquoise killifish: a research organism to study vertebrate aging and diapause[J]. *Aging Cell*, 2018, 17(3): e12757. DOI:10.1111/ace1.12757.
 - [23] DUTTA S, SENGUPTA P. Men and mice: relating their ages[J]. *Life Sci*, 2016, 152:244-248. DOI:10.1016/j.lfs.2015.10.025.
 - [24] MITCHELL S J, SCHEIBYE-KNUDSEN M, LONGO D L, et al. Animal models of aging research: implications for human aging and age-related diseases[J]. *Annu Rev Animal Biosci*, 2015, 3:283-303. DOI:10.1146/annurev-animal-022114-110829.
 - [25] YUAN R, PETERS L L, PAIGEN B. Mice as a mammalian model for research on the genetics of aging[J]. *ILAR J*, 2011, 52(1):4-15. DOI:10.1093/ilar.52.1.4.
 - [26] GUO Y T, NIU K J, OKAZAKI T, et al. Coffee treatment prevents the progression of sarcopenia in aged mice *in vivo* and *in vitro*[J]. *Exp Gerontol*, 2014, 50: 1-8. DOI: 10.1016/j.exger.2013.11.005.
 - [27] LEDUC-GAUDET J P, PICARD M, ST-JEAN PELLETIER F, et al. Mitochondrial morphology is altered in atrophied skeletal muscle of aged mice[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(20):17923-17937. DOI:10.18632/oncotarget.4235.
 - [28] CAMPOREZ J P G, PETERSEN M C, ABUDUKADIER A, et al. Anti-myostatin antibody increases muscle mass and strength and improves insulin sensitivity in old mice[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(8): 2212-2217. DOI: 10.1073/pnas.1525795113.
 - [29] KOVACHEVA E L, SINHA HIKIM A P, SHEN R Q, et al. Testosterone supplementation reverses sarcopenia in aging through regulation of myostatin, c-Jun NH₂-terminal kinase, Notch, and Akt signaling pathways[J]. *Endocrinology*, 2010, 151(2):628-638. DOI:10.1210/en.2009-1177.
 - [30] SELDEEN K L, LASKY G, LEIKER M M, et al. High intensity interval training improves physical performance and frailty in aged mice[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2018, 73(4):429-437. DOI:10.1093/gerona/glx120.
 - [31] 龚国清, 徐赓本. 小鼠衰老模型研究[J]. *中国药科大学学报*, 1991, 22(2):101-103.
 - [32] GONG G Q, XU F B. Study of aging model in mice[J]. *J China Pharm Univ*, 1991, 22(2):101-103.
 - [33] SHEN Y X, XU S Y, WEI W, et al. Melatonin reduces memory changes and neural oxidative damage in mice treated with *D*-galactose[J]. *J Pineal Res*, 2002, 32(3):173-178. DOI:10.1034/j.1600-079x.2002.10850.x.
 - [34] XU X H, ZHAO T Q. Effects of puerarin on *D*-galactose-induced memory deficits in mice[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2002, 23(7):587-590.
 - [35] SHANG Y Z, GONG M Y, ZHOU X X, et al. Improving effects of SSF on memory deficits and pathological changes of neural and immunological systems in senescent mice[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2001, 22(12):1078-1083.
 - [36] SHWE T, PRATCHAYASAKUL W, CHATTIPAKORN N, et al. Role of *D*-galactose-induced brain aging and its potential used for therapeutic interventions[J]. *Exp Gerontol*, 2018, 101: 13-36. DOI:10.1016/j.exger.2017.10.029.

- [36] CEBE T, ATUKEREN P, YANAR K, et al. Oxidation scrutiny in persuaded aging and chronological aging at systemic redox homeostasis level[J]. *Exp Gerontol*, 2014, 57: 132-140. DOI: 10.1016/j.exger.2014.05.017.
- [37] 秦红兵, 杨朝晖, 范忆江, 等. *D*-半乳糖诱导衰老小鼠模型的建立与评价[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2009, 13(7):1275-1278. QIN H B, YANG Z Y, FAN Y J, et al. Establishment and evaluation of aging models induced by *D*-galactose in mice [J]. *Clin J Rehabil Tissue Eng Res*, 2009, 13(7):1275-1278.
- [38] AZMAN K F, ZAKARIA R. *D*-Galactose-induced accelerated aging model: an overview[J]. *Biogerontology*, 2019, 20(6):763-782. DOI:10.1007/s10522-019-09837-y.
- [39] TAKEDA T, HOSOKAWA M, TAKESHITA S, et al. A new murine model of accelerated senescence[J]. *Mech Ageing Dev*, 1981, 17(2):183-194. DOI:10.1016/0047-6374(81)90084-1.
- [40] TAKEDA T, HOSOKAWA M, HIGUCHI K. Senescence-accelerated mouse (SAM): a novel murine model of senescence[J]. *Exp Gerontol*, 1997, 32(1-2): 105-109. DOI: 10.1016/s0531-5565(96)00036-8.
- [41] CHIBA Y, SHIMADA A, KUMAGAI N, et al. The senescence-accelerated mouse (SAM): a higher oxidative stress and age-dependent degenerative diseases model[J]. *Neurochem Res*, 2009, 34(4):679-687. DOI:10.1007/s11064-008-9812-8.
- [42] TAKEDA T, MATSUSHITA T, KUROSUMI M, et al. Pathobiology of the senescence-accelerated mouse (SAM) [J]. *Exp Gerontol*, 1997, 32(1-2):117-127. DOI:10.1016/S0531-5565 (96)00068-X.
- [43] TAKEDA T. Senescence-accelerated mouse (SAM): with special reference to age-associated pathologies and their modulation[J]. *Nihon Eiseigaku Zasshi*, 1996, 51(2): 569-578. DOI:10.1265/jjh.51.569.
- [44] DERAIVE W, EIJNDE B O, RAMAEKERS M, et al. Soleus muscles of SAMP8 mice provide an accelerated model of skeletal muscle senescence[J]. *Exp Gerontol*, 2005, 40(7):562-572. DOI:10.1016/j.exger.2005.05.005.
- [45] HERRANZ N, GIL J. Mechanisms and functions of cellular senescence[J]. *J Clin Investig*, 2018, 128(4): 1238-1246. DOI: 10.1172/jci95148.
- [46] BENSON E K, ZHAO B, SASSOON D A, et al. Effects of p21 deletion in mouse models of premature aging[J]. *Cell Cycle*, 2009, 8(13):2002-2004. DOI:10.4161/cc.8.13.8997.
- [47] VARELA I, CADIÑANOS J, PENDÁS A M, et al. Accelerated ageing in mice deficient in Zmpste24 protease is linked to p53 signalling activation[J]. *Nature*, 2005, 437(7058):564-568. DOI:10.1038/nature04019.
- [48] BAKER D J, WIJSHAKE T, TCHKONIA T, et al. Clearance of p16Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders[J]. *Nature*, 2011, 479(7372): 232-236. DOI: 10.1038/nature10600.
- [49] AKKI A, YANG H L, GUPTA A, et al. Skeletal muscle ATP kinetics are impaired in frail mice[J]. *AGE*, 2014, 36(1):21-30. DOI:10.1007/s11357-013-9540-0.
- [50] XIE W Q, HE M, YU D J, et al. Mouse models of sarcopenia: classification and evaluation[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2021, 12(3):538-554. DOI:10.1002/jcsm.12709.
- [51] ACOSTA P B, GROSS K C. Hidden sources of galactose in the environment[J]. *Eur J Pediatr*, 1995, 154(7 Suppl 2): S87-S92. DOI:10.1007/BF02143811.
- [52] WU D M, LU J, ZHENG Y L, et al. Purple sweet potato color repairs *D*-galactose-induced spatial learning and memory impairment by regulating the expression of synaptic proteins [J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2008, 90(1): 19-27. DOI: 10.1016/j.nlm.2008.01.010.
- [53] ULLAH F, ALI T, ULLAH N, et al. Caffeine prevents *D*-galactose-induced cognitive deficits, oxidative stress, neuroinflammation and neurodegeneration in the adult rat brain[J]. *Neurochem Int*, 2015, 90: 114-124. DOI: 10.1016/j.neuint.2015.07.001.
- [54] TAKIGAWA K, MATSUDA R, UCHITOMI R, et al. Effects of long-term physical exercise on skeletal muscles in senescence-accelerated mice (SAMP8)[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2019, 83(3): 518-524. DOI: 10.1080/09168451.2018.1547625.
- [55] XIE W Q, HE M, YU D J, et al. Mouse models of sarcopenia: classification and evaluation[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2021, 12(3):538-554. DOI:10.1002/jcsm.12709.
- [56] PARTADIREDDA G, KARIMA N, UTAMI K P, et al. The effects of light and moderate intensity exercise on the femoral bone and cerebellum of *D*-galactose-exposed rats[J]. *Rejuvenation Res*, 2019, 22(1):20-30. DOI:10.1089/rej.2018.2050.
- [57] CHEN W K, TSAI Y L, SHIBU M A, et al. Exercise training augments Sirt1-signaling and attenuates cardiac inflammation in *D*-galactose induced-aging rats[J]. *Aging (Albany NY)*, 2018, 10(12):4166-4174. DOI:10.18632/aging.101714.
- [58] FAN J J, YANG X Q, LI J, et al. Spermidine coupled with exercise rescues skeletal muscle atrophy from *D*-gal-induced aging rats through enhanced autophagy and reduced apoptosis via AMPK-FOXO3a signal pathway[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(11):17475-17490. DOI:10.18632/oncotarget.15728.
- [59] KOU X J, LI J, LIU X R, et al. Swimming attenuates *D*-galactose-induced brain aging via suppressing miR-34a-mediated autophagy impairment and abnormal mitochondrial dynamics[J]. *J Appl Physiol* (1985), 2017, 122(6): 1462-1469. DOI:10.1152/jappphysiol.00018.2017.
- [60] 唐慧青, 常书福, 于志锋, 等. SHJH^{hr}小鼠部分生物学特性及衰老表型的测定与分析[J]. *实验动物与比较医学*, 2023, 43(1): 44-52. DOI:10.12300/j.issn.1674-5817.2022.069.
- TANG H Q, CHANG S F, YU Z F, et al. Investigation on biological characteristics and aging phenotype of SHJH^{hr} mice[J]. *Lab Anim Comp Med*, 2023, 43(1): 44-52. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2022.069.

(收稿日期: 2022-06-29 修回日期: 2022-09-22)

(本文编辑: 张俊彦, 丁宇菁, 富群华, 姜欣怡)

【引用本文】

尹丹阳, 胡怡, 史仍飞. 动物衰老模型的研究进展[J]. *实验动物与比较医学*, 2023, 43(2): 156-162. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2022.094.

YIN D Y, HU Y, SHI R F. Advances in animal aging models[J]. *Lab Anim Comp Med*, 2023, 43(2): 156-162. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2022.094.