

· 综述 ·

端粒/端粒酶与代谢综合征及其发展起源的关系

李平 童煜 综述 毛萌 审校

(四川大学华西第二医院儿科,四川 成都 610041)

[中图分类号] R596 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2010)12-1008-05

代谢综合征(metabolic syndrome, MetS)是由遗传因素和环境因素共同决定的,以中心性肥胖、胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、高血糖、高血压、血脂异常等多种代谢性疾病合并出现的一组症候群,是心脑血管疾病、糖尿病等重大非传染性疾病的早期病变,此外还与癌症、血管性痴呆、肾脏微血管病、多囊卵巢综合症等疾病密切相关^[1]。不仅成人MetS患病率高,近年来, MetS在青少年中的患病率亦呈逐年升高趋势,已成为公众健康的严重威胁。

研究表明, MetS患者处于一种氧化应激、全身慢性低度炎症状态,其各组分均与年龄相关,是一种衰老相关性疾病^[2]。端粒(telomere)被认为是细胞衰老的生物钟,可作为人体衰老的重要标志。端粒酶(telomerase)除通过保护端粒免受损伤外,还具有端粒外作用影响细胞寿命。端粒及端粒酶可能与MetS发病关系密切。近年来,健康与疾病的发展起源(Development Origins of Health and Disease, DOHaD)为成人慢性非传染性疾病的发病起源研究提供了新思路^[3],早期发育不良可能是MetS发病的重要原因。端粒及端粒酶是否与早期发育有关,是否可作为MetS的早期预测指标,是否是联系早期不良发育与后期MetS的重要因素,目前研究极少。本文就端粒及端粒酶与早期发育及代谢综合征的研究进展进行综述。

1 端粒/端粒酶

端粒是由蛋白质和端粒DNA组成的染色体线性DNA末端的一种保护性结构,人端粒DNA由5'-TTAGGG-3'重复序列构成,无蛋白质编码功能,在DNA复制时逐渐缩短,被认为是细胞分裂的生物钟。

端粒具有防止染色体末端融合、稳定染色体、保护染色体结构基因及决定细胞寿命的功能^[2,4]。

人端粒酶由模板RNA(human telomerase RNA, hTR)和端粒酶蛋白质亚单位组成,后者又由端粒酶催化亚基(telomerase reverse transcriptase, hTERT)和端粒相关蛋白质1(telomerase associated-protein 1, TP1/TLP1)组成。hTERT即端粒酶逆转录酶和hTR是端粒酶最关键的组成部分,以hTR为模板在hTERT催化下合成染色体末端DNA重复序列以维持在细胞分化过程中端粒长度的稳定,这对细胞的永生化非常重要。大多数正常体细胞缺乏hTERT逆转录活性,因此,细胞端粒在复制分裂过程中会逐渐缩短,从而导致细胞老化发生^[5]。端粒酶除具有维持端粒长度作用外,近年来较多研究表明端粒酶,特别是端粒酶逆转录酶(TERT)还可发挥非端粒作用。Haendeler等^[6]、Saretzki等^[2]及Ahmed等^[7]将TRET基因转染的细胞置于H₂O₂诱导的慢性氧化应激条件下,发现TRET可从细胞核转移至胞质中线粒体内,发挥保护线粒体DNA、增强线粒体功能、减少活性氧生成、延缓细胞衰老即线粒体端粒酶逆转录酶作用。Kovalenko等^[8]还发现调控TERT核输出信号改变或TERT基因突变可增加线粒体ROS产生,端粒及端粒外DNA的损伤,最终导致线粒体功能缺陷,影响细胞正常生长。此外,hTERT还可能抑制癌细胞中线粒体的凋亡^[9],影响线粒体能量代谢相关基因的转录和表达模式^[10](图1)。然而,Santos等^[11]认为线粒体端粒酶增多可增加线粒体DNA损伤及细胞凋亡频率。目前上述结论大多源于体外实验,而活体内研究甚少,人类相关研究尚未见报道。

[收稿日期]2010-04-26;[修回日期]2010-06-07
[作者简介]李平,女,硕士研究生。

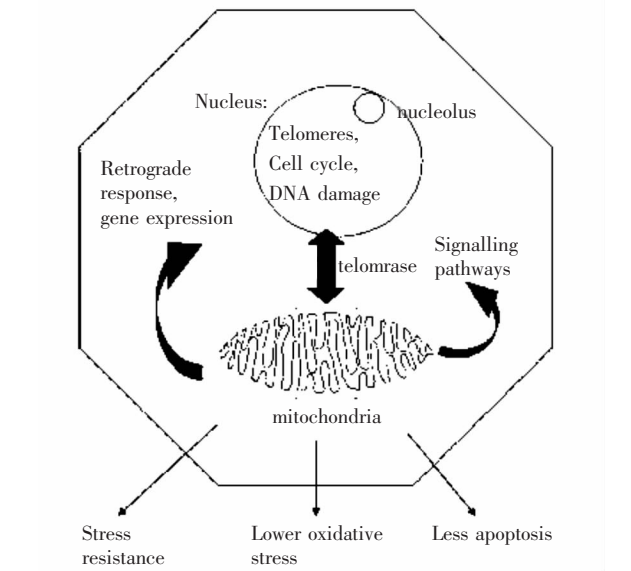


图1 端粒酶部位与功能示意图^[2] 端粒酶在细胞核内保护端粒免遭耗损;在氧化应激时端粒酶可从细胞核转移至线粒体,保护并增强线粒体功能,改变逆行反应等信号通路,调节细胞周期蛋白等基因表达水平及减少DNA损伤,从而使细胞抗应激能力增强,氧化应激减轻,凋亡频率下降;氧化应激解除后,端粒酶可再回输至胞核内,发挥端粒保护作用。逆行反应(retrograde response):细胞线粒体功能异常可引起核基因表达发生重要改变。

2 端粒/端粒酶与Mets

大量流行病学研究表明端粒长度与糖尿病、高血压、动脉粥样硬化、心血管事件等疾病相关,端粒长度可能作为衰老相关性疾病的预测指标^[12-14]。Benetos等^[15]通过对高血压患者外周血白细胞端粒长度(LTL)的检测,发现同龄男性中脉压越大,其端粒长度越短。Das等^[16]亦发现高血压患者端粒长度短于正常对照组。Yang等^[17]通过调查中国人群(379例健康对照和388例高血压患者)LTL与高血压风险及预后的关系,亦得出相同结论,经5年随访,发现端粒相对较短的个体发生冠状动脉疾病的风险显著高于端粒相对较长的个体($OR = 3.315$)。最近,Brouillette等^[18]研究表明,冠状动脉粥样硬化患者冠状动脉内皮细胞端粒长度较正常对照组显著缩短,推测端粒的缩短与冠心病的发生密切相关。随后的高血压大鼠模型证实了端粒可能参与高血压的发病过程^[19-20]。上述研究提示,LTL平均值是冠状动脉疾病的重要预测因子,这为生物学衰老可增加高血压和心血管疾病的发生提供了理论依据。在关于端粒与糖尿病的研究中,最初发现胰岛素依赖型糖尿病患者端粒长度较对照组短,后又有研究证

实2型糖尿病患者端粒长度明显较对照组短,且与胰岛素抵抗程度呈负相关,胰岛素抵抗和肥胖可加速白细胞端粒的缩短^[21-22]。

研究发现低端粒酶活性与心血管疾病的主要危险因素,包括吸烟、高收缩压、高空腹血糖、低密度脂蛋白、腹型肥胖等有关^[23]。在另一项989例的融合队列研究中,校正了年龄和中心后的端粒长度与女性肥胖参数呈显著负相关($BMI:r = -0.106, P = 0.021$;腰围: $r = -0.099, P = 0.032$;臀围: $r = -0.128, P = 0.005$);男性端粒长度与HDL水平呈正相关,与OGTT呈负相关;在两组中,未发现端粒长度与血胆固醇、甘油三酯、LDL、胰岛素、血压、脉压及吸引有相关性,端粒长度只与女性肥胖指标具有相关性^[24]。而在弗雷明翰心脏队列研究(Framingham Heart Study)中,子代的白细胞端粒长度与胰岛素抵抗、全身氧化应激水平、BMI、腰围、2h口服糖耐量(OGTT2)呈负相关^[25],此结论在男性中亦成立。Zannolli等^[26]的一项研究提出肥胖成年人的端粒长度比体重正常的对照组要短,而这一差别在儿童不明显。

研究证明氧化应激、炎症反应、缺乏锻炼、不良饮食习惯、吸烟、心理压力、社会经济状况、营养摄入等均可影响细胞端粒长度,加速细胞老化,使细胞功能不足,与衰老相关疾病发生明显相关^[23,27-29]。综上,众多不利因素影响机体端粒长度及端粒酶活性,引起细胞代谢基因的转录表达模式改变及线粒体功能异常,细胞过早衰老,最终导致Mets及其相关的心血管疾病、糖尿病等衰老相关性疾病发病。然而,其发病机制尚不清楚,需大量体内体外实验及流行病学研究进一步证实。

3 端粒/端粒酶与Mets发展起源

研究发现不同新生儿个体间端粒长度具有差异性,但同一个体不同组织器官端粒长度相似,说明端粒长度变异起源于胎儿宫内发育时期,遗传因素及宫内环境因素可影响个体初始端粒长度。出生后各种因素影响端粒缩短速率,因此机体表现不同的衰老进程^[30]。若表现为过早衰老,细胞组织器官功能将发生异常,导致疾病发生。

3.1 端粒/端粒酶与胎儿宫内发育

Kudo等^[31]及Izutsu等^[32]通过端粒重复序列扩增法(TRAP)检测人胎盘绒毛细胞中的端粒酶活性,发现与正常对照组相比,宫内发育迟缓胎儿(IUGR)的端粒酶活性很弱或检测不到。推测绒毛细胞端粒

酶活性降低可能与 IUGR 胎盘老化有关。Davy 等^[33]使用 Southern 印迹分析孕 37 ~ 40 周的 32 例发育迟缓胎儿及 36 例正常对照的胎盘和脐血样本,亦发现发育迟缓组胎盘端粒酶活性较对照组低,此外,端粒诱导的衰老标志蛋白 p21、p16 及 EF-1 α 在发育迟缓组胎盘中显著升高,且发育迟缓组胎盘端粒长度短于对照组,但脐血端粒长度无差异。Friedrich 等^[34]分别检测 15 例早产儿及 11 例足月儿脐血白细胞端粒长度,发现早产儿组和足月儿组端粒长度差异无统计学意义,在早产儿中,极低出生体重儿的端粒长度较低出生体重儿长。Akkad 等^[35]分别检测 34 例小于胎龄儿和 38 例适于胎龄儿出生时母血及脐血端粒长度,发现两组间端粒长度无明显差异。可见,胎盘端粒酶活性、端粒长度与胎儿宫内发育有关,胎盘病理性的端粒酶活性降低、端粒长度缩短与胎儿发育迟缓的发生密切相关,但其具体机制尚不清楚。而脐血中端粒酶活性及端粒长度与胎儿宫内发育的关系,仍待进一步验证。

3.2 端粒/端粒酶与追赶生长

国外已有较多文献报道出生体重与成年期体质指数(BMI)呈 J 或 U 相关,即低出生体重和高出生体重均是成年肥胖的危险因素^[36-37],此外还与胰岛素抵抗、糖尿病、高血压、高血脂等发病关系密切。低出生体重儿在出生后有 80% 左右伴随追赶生长,现认为该生长模式更易发生心血管疾病、代谢性疾病等成人慢性疾病,也是 MetS 的重要危险因素^[38]。

1939 年,McCay 等提出能量限制具有延长寿命作用。Fernandes 等^[39]、Masoro 等^[40]及 Yu 等^[41]亦发现出生后能量限制的大鼠寿命显著延长。此外衰老相关性疾病发病也得以延缓^[42]。Jennings 等^[43]发现宫内发育时期饮食限制的大鼠寿命相对较短,肾脏端粒长度也短于对照组,然而生后经历生长限制的大鼠与对照组相比,其肾脏端粒长度更长,且寿命延长。相反,追赶生长则可能出现端粒加速缩短,寿命缩短。Tarry-Adkins 等^[44,45]研究发现低出生体重伴追赶生长大鼠胰岛细胞、肾脏细胞端粒长度较对照组短,细胞衰老标志蛋白 p16 和 p21 表达显著增高。Luyckx 等^[46]同样得出低出生体重伴追赶生长大鼠肾脏及心脏组织中 p16 和 p21 表达水平显著增加,且二者在出生时实验组和对照组间无显著差异,而肾 p16 水平呈渐进性增加,线粒体 ROS 产生亦增多,该实验结果提示低出生体重伴随追赶生长可能加速肾脏和心脏的衰老,也可能是联系早期生长和随后发生的高血压、肾脏和心血管疾病的重要因素。据此推测,胎儿宫内发育时期生长受限,其初

始端粒长度较短,追赶生长会加速端粒的缩短,以致组织器官过早衰老,从而对多种衰老相关性疾病包括 MetS 的易感性增加。截止到目前,上述结论大多来自动物实验,人类是否也存在相同结论还需要大量流行病学调查及前瞻性研究加以证实。

3.3 表观遗传

表观遗传(epigenetics)是近年的研究热点,研究人员认为表观遗传参与了疾病与衰老等众多病理生理过程。表观遗传即基因表达发生可遗传改变,而 DNA 序列不变,且这种改变在发育或细胞增殖过程中可稳定遗传,主要包括 DNA 甲基化、组蛋白共价修饰、基因组印迹、非编码区 RNA 调控以及染色质重塑等^[47]。研究证明,饮食因素、环境因素、行为模式等均可引起表观遗传改变。一项双胞胎人群调查显示,血浆低叶酸水平与端粒长度缩短密切相关^[48]。Paul 等^[49]亦发现,健康男性外周血细胞端粒长度与血浆叶酸浓度具有相关性,叶酸为核酸合成提供前体物质,叶酸水平不足可通过影响 DNA 完整性和端粒长度的 DNA 甲基化表观修饰从而影响端粒长度。端粒酶基因启动子表观修饰限制解除被认为是癌症细胞端粒长度得以保持的重要因素^[50],此外,组蛋白 H3、H4 的低乙酰化和组蛋白 H3 Lys9 甲基化在缺乏端粒酶活性的 ALT 细胞中对维持其端粒长度发挥重要作用^[51]。更重要的是,表观遗传与 DOHaD 理论中“发育可塑性(developmental plasticity)”关系紧密,这可能是联系“节约基因型”假说与“节约表型”假说的重要桥梁,发育早期营养不良或缺氧等不利因素可诱导机体发生表观基因编程,且此程序化改变将持续终身,使机体对成人疾病易感性增加^[52-54]。MetS 作为一种极常见的成人慢性疾病,表观遗传程序化作用对其发生发展过程具有重要影响^[47]。Ross 等^[52]还提出饮食诱导下发育早期表观基因程序化改变可预测 MetS 的发生。

因此,早期营养不良、追赶生长模式以及其他不良环境因素及行为因素等可能在发育早期通过促进端粒 DNA 甲基化,端粒酶基因启动子甲基化,组蛋白低乙酰化或高甲基化等表观修饰改变,加速端粒长度缩短、促进细胞早衰,最终导致 MetS 等衰老相关性疾病发生。

4 小结

端粒、端粒酶与糖尿病、心血管疾病等衰老相关性疾病密切相关。研究表明,端粒、端粒酶与胰岛素抵抗、肥胖、高血脂、高血压等代谢综合征组分具有

相关性,但尚缺乏与 MetS 的系统性研究。MetS 被认为是一种衰老相关性疾病,端粒加速缩短导致机体早衰可能是衰老相关性疾病发病的重要因素。低出生体重伴追赶生长可能使机体在早期即出现端粒缩短、组织器官早期衰老以及慢性疾病的易感性增加。上述研究结果大多通过动物实验而得以验证,需在人类进行进一步的前瞻性研究。端粒酶是维持端粒长度的关键因素,端粒酶逆转录酶的非端粒作用如增强线粒体功能、减少活性氧生成在延缓细胞衰老中亦具有重要意义,但此结论尚有争议,且研究尚不完善,而线粒体 TERT 作用与 MetS 发展起源机制的相关研究则有待深入。早期营养、环境因素等可通过引起端粒酶基因、端粒 DNA、组蛋白等表观遗传改变最终引起细胞早衰、细胞功能障碍,导致多种疾病发生。因此,通过探讨端粒缩短、端粒酶的端粒保护作用及线粒体 TERT 作用与早期生长发育指标的关系,阐明早期不良发育与 MetS 的重要联系,寻找 MetS 发生发展的早期预测指标,对进一步明确 MetS 的发展起源机制,提出早期干预措施具有重要意义。

[参 考 文 献]

[1] Bruce KD, Byrne CD. The metabolic syndrome: common origins of a multifactorial disorder [J]. *Postgrad Med J*, 2009, 85 (1009): 614-621.

[2] Saretzki G. Telomerase, mitochondria and oxidative stress [J]. *Exp Gerontol*, 2009, 44(8): 485-492.

[3] Petter DG, Mark AH. The developmental origins of health and disease [M]// Marelyn WE, Julie O. *Early Life Origins of Health and Disease*, Vol 573. US: Springer US, 2007: 1-7.

[4] Harman D. The biologic clock: the mitochondria? [J]. *J Am Geriatr Soc*, 1972, 20(4): 145-147.

[5] 孔令平,汪华侨.端粒和端粒酶与衰老、癌症的潜在关系—2009 年诺贝尔生理学或医学奖简介 [J]. *自然杂志*, 2009, 31 (6): 327-331.

[6] Haendeler J, Dröse S, Büchner N, Jakob S, Altschmied J, Goy C, et al. Mitochondrial telomerase reverse transcriptase binds to and protects mitochondrial DNA and function from damage [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29(6): 929-935.

[7] Ahmed S, Passos JF, Birket MJ, Beckmann T, Brings S, Peters H, et al. Telomerase does not counteract telomere shortening but protects mitochondrial function under oxidative stress [J]. *J Cell Sci*, 2008, 121 (Pt 7): 1046-1053.

[8] Kovalenko OA, Caron MJ, Ulema P, Medrano C, Thomas AP, Kimura M, et al. A mutant telomerase defective in nuclear-cytoplasmic shuttling fails to immortalize cells and is associated with mitochondrial dysfunction [J]. *Aging Cell*, 2010, 9(2): 203-219.

[9] Massard C, Zermati Y, Pauleau AL, Larochette N, Métivier D, Sabatier L, et al. hTERT: a novel endogenous inhibitor of the mitochondrial cell death pathway [J]. *Oncogene*, 2006, 25(33): 4505-4514.

[10] Bagheri S, Nosrati M, Li S, Fong S, Torabian S, Rangel J, et al. Genes and pathways downstream of telomerase in melanoma metastasis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103 (30): 11306-11311.

[11] Santos JH, Meyer JN, Skovraga M, Annab LA, Houten BV. Mitochondrial hTERT exacerbates free-radical-mediated mtDNA damage [J]. *Aging Cell*, 2004, 3(6): 399-411.

[12] Houben JM, Moonen HJ, van Schooten FJ, Hageman GJ. Telomere length assessment: biomarker of chronic oxidative stress? [J]. *Free Radic Biol Med*, 2008, 44(3): 235-246.

[13] Oeseburg H, de Boer RA, van Gilst WH, van der Harst P. Telomere biology in healthy aging and disease [J]. *Pflugers Arch*, 2010, 459(2): 259-268.

[14] Salpea KD, Humphries SE. Telomere length in atherosclerosis and diabetes [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 209(1): 35-38.

[15] Benetos A, Okuda K, Lajemi M, Kimura M, Thomas F, Skurnick J, et al. Telomere length as an indicator of biological aging: the gender effect and relation with pulse pressure and pulse wave velocity [J]. *Hypertension*, 2001, 37(2): 381-385.

[16] Das B, Pawar N, Saini D, Seshadri M. Genetic association study of selected candidate genes (ApoB, LPL, Leptin) and telomere length in obese and hypertensive individuals [J]. *BMC Med Genet*, 2009, 10: 99.

[17] Yang ZW, Huang X, Jiang H, Zhang YR, Liu HX, Qin C, et al. Short telomeres and prognosis of hypertension in a Chinese population [J]. *Hypertension*, 2009, 53(4): 639-645.

[18] Brouillette SW, Whittaker A, Stevens SE, van der Harst P, Goodall AH, Samani NJ. Telomere length is shorter in healthy offspring of subjects with coronary artery disease: support for the telomere hypothesis [J]. *Heart*, 2008, 94(4): 422-425.

[19] Hamet P, Thorin-Trescases N, Moreau P, Dumas P, Tea BS, de-Blois D, et al. Workshop: excess growth and apoptosis: is hypertension a case of accelerated aging of cardiovascular cells? [J]. *Hypertension*, 2001, 37(2 Part 2): 760-766.

[20] Cao Y, Li H, Mu FT, Ebisui O, Funder JW, Liu JP. Telomerase activation causes vascular smooth muscle cell proliferation in genetic hypertension [J]. *FASEB J*, 2002, 16(1): 96-98.

[21] Sampson MJ, Winterbone MS, Hughes JC, Dozio N, Hughes DA. Monocyte telomere shortening and oxidative DNA damage in type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(2): 283-289.

[22] Kim SM, Parks CG, DeRoo LA, Chen H, Taylor JA, Cawthon RM, et al. Obesity and weight gain in adulthood and telomere length [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009, 18(3): 816-820.

[23] Epel ES, Lin J, Wilhelm FH, Wolkowitz OM, Cawthon R, Adler NE, et al. Cell aging in relation to stress arousal and cardiovascular disease risk factors [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2006, 31 (3): 277-287.

[24] Nordfjäll K, Eliasson M, Stegmayr B, Melander O, Nilsson P, Roos G. Telomere length is associated with obesity parameters but with a gender difference [J]. *Obesity (silver spring)*, 2008, 16 (12): 2682-2689.

[25] O'Donnell CJ, Demissie S, Kimura M, Levy D, Gardner JP, White C, et al. Leukocyte telomere length and carotid artery intima-media thickness: the Framingham Heart Study [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(6): 1165-1171.

[26] Zannolli R, Mohn A, Buoni S, Pietrobelli A, Messina M, Chiarelli F, et al. Telomere length and obesity [J]. *Acta Paediatr*, 2008, 97(7): 952-954.

[27] Cherkas LF, Hunkin JL, Kato BS, Brent Richards J, Gardner JP, Surdulescu GL, et al. The association between physical activity in leisure time and leukocyte telomere length [J]. *Arch Intern Med*,

- 2008, 168(2): 154-158.
- [28] Richards JB, Valdes AM, Gardner JP, Paximadas D, Kimura M, Nessa A, et al. Higher serum vitamin D concentrations are associated with longer leukocyte telomere length in women[J]. *Am J Clin Nutr*, 2007, 86(5): 1420-1425.
- [29] Nordfjäll K, Eliasson M, Stegmayr B, Lundin S, Roos G, Nilsson PM. Increased abdominal obesity, adverse psychosocial factors and shorter telomere length in subjects reporting early ageing; the MONICA Northern Sweden Study[J]. *Scand J Public Health*, 2008, 36(7): 744-752.
- [30] Okuad K, Bardeguez A, Gardner JP, Rodriguez P, Ganesh V, Kimura M, et al. Telomere length in the newborn[J]. *Pediatr Res*, 2002, 52(3): 377-381.
- [31] Kudo T, Izutsu T, Sato T. Telomerase activity and apoptosis as indicators of ageing in placenta with and without intrauterine growth retardation[J]. *Placenta*, 2000, 21(5-6): 493-500.
- [32] Izutsu T, Kudo T, Sato T, Nishiya I, Ohyashiki K, Mori M, et al. Telomerase activity in human chorionic villi and placenta determined by TRAP and in situ TRAP assay[J]. *Placenta*, 1998, 19(8): 613-618.
- [33] Davy P, Nagata M, Bullard P, Fogelson NS, Allsopp R. Fetal growth restriction is associated with accelerated telomere shortening and increased expression of cell senescence markers in the placenta[J]. *Placenta*, 2009, 30(6): 539-542.
- [34] Friedrich U, Schwab M, Griesse EU, Fritz P, Klotz U. Telomeres in neonates: new insights in fetal hematopoiesis[J]. *Pediatr Res*, 2001, 49(2): 252-256.
- [35] Akkad A, Hastings R, Konje JC, Bell SC, Thurston H, Williams B. Telomere length in small-for-gestational-age babies[J]. *BJOG*, 2006, 113(3): 318-323.
- [36] Curhan GC, Chertow GM, Willett WC, Spiegelman D, Colditz GA, Manson JE, et al. Birth weight and adult hypertension and obesity in women[J]. *Circulation*, 1996, 94(6): 1310-1315.
- [37] Parsons TJ, Power C, Manor O. Fetal and early life growth and body mass index from birth to early adulthood in 1958 British cohort: longitudinal study[J]. *BMJ*, 2001, 323(7325): 1331-1335.
- [38] Nobili V, Alisi A, Panera N, Agostoni C. Low birth weight and catch-up-growth associated with metabolic syndrome: a ten year systematic review[J]. *Pediatr Endocrinol Rev*, 2008, 6(2): 241-247.
- [39] Fernandes G, Friend P, Yunis EJ, Good RA. Influence of dietary restriction on immunologic function and renal disease in (NZB × NZW) F1 mice[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1978, 75(3): 1500-1504.
- [40] Masoro EJ, Iwasaki K, Gleiser CA, McMahan CA, Seo EJ, Yu BP. Dietary modulation of the progression of nephropathy in aging rats: an evaluation of the importance of protein[J]. *Am J Clin Nutr*, 1989, 49(6): 1217-1227.
- [41] Yu BP, Masoro EJ, Murata I, Bertrand HA, Lynd FT. Life span study of SPF Fischer 344 male rats fed ad libitum or restricted diets: longevity, growth, lean body mass and disease[J]. *J Gerontol*, 1982, 37(2): 130-141.
- [42] Demerath EW, Cameron N, Gillman MW, Towne B, Siervogel RM. Telomeres and telomerase in the fetal origins of cardiovascular disease: a review[J]. *Hum Biol*, 2004, 76(1): 127-146.
- [43] Jennings BJ, Ozanne SE, Dorling MW, Hales CN. Early growth determines longevity in male rats and may be related to telomere shortening in the kidney[J]. *FEBS Lett*, 1999, 448(1): 4-8.
- [44] Tarry-Adkins JL, Chen JH, Smith NS, Jones RH, Cherif H, Ozanne SE. Poor maternal nutrition followed by accelerated post-natal growth leads to telomere shortening and increased markers of cell senescence in rat islets[J]. *FASEB J*, 2009, 23(5): 1521-1528.
- [45] Tarry-Adkins JL, Martin-Gronert MS, Chen JH, Cripps RL, Ozanne SE. Maternal diet influences DNA damage, aortic telomere length, oxidative stress, and antioxidant defense capacity in rats[J]. *FASEB J*, 2008, 22(6): 2037-2044.
- [46] Luyckx VA, Compston CA, Simmen T, Mueller TF. Accelerated senescence in kidneys of low-birth-weight rats after catch-up growth[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2009, 297(6): F1697-F1705.
- [47] 高艳虹, 李定国, 吴超群. 表观遗传调节与常见疾病的发生[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2009, 29(10): 1256-1258.
- [48] Richards JB, Valdes AM, Gardner JP, Kato BS, Siva A, Kimura M, et al. Homocysteine levels and leukocyte telomere length[J]. *Atherosclerosis*, 2008, 200(2): 271-277.
- [49] Paul L, Cattaneo M, D'Angelo A, Sampietro F, Fermo I, Razzari C, et al. Telomere length in peripheral blood mononuclear cells is associated with folate status in men[J]. *J Nutr*, 2009, 139(7): 1273-1278.
- [50] Atkinson SP, Keith WN. Epigenetic control of cellular senescence in disease: opportunities for therapeutic intervention[J]. *Expert Rev Mol Med*, 2007, 9(7): 1-26.
- [51] Atkinson SP, Hoare SF, Glasspool RM, Nicol Keith W. Lack of telomerase gene expression in alternative lengthening of telomere cells is associated with chromatin remodeling of the hTR and hTERT gene promoters[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(17): 7585-7590.
- [52] Ross SA, Milner JA. Epigenetic modulation and cancer: effect of metabolic syndrome? [J]. *Am J Clin Nutr*, 2007, 86(3): 872-877.
- [53] Joss-Moore LA, Metcalfe DB, Albertine KH, McKnight RA, Lane RH. Epigenetics and fetal adaptation to perinatal events: diversity through fidelity[J]. *J Anim Sci*, 2010, 88(13 Suppl): E216-E222.
- [54] Mathers JC, McKay JA. Epigenetics-potential contribution to fetal programming[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2009, 646: 119-123.

(本文编辑:邓芳明)