

我國平均餘命趨勢與長壽基因的探討

文、圖/戴浩志 張金堅* 林哲鈺**

台大醫院外科 澄清綜合醫院中港分院外科部*
澄清綜合醫院中港分院老人醫學科**

前言

自1840年開始，人類壽命每年增加，未曾停止；1841年英格蘭與威爾斯婦女「平均壽命」（零歲的平均餘命；life expectancy at birth）是42歲，2001年則達到82歲。人類活最久的紀錄是法國超級人瑞Jeanne Louise Calment（1875年2月21日至1997年8月4日），她總共活了122年又164天。傳統觀念認為人類壽命不會比現在85歲有太多增加，樂觀者則認為醫療及生物技術會再增加20至25年壽命，在2080年人類「平均壽命」可能達到95-100歲⁽¹⁾。另有專家認為減少壽命的因素（例如肥胖），可能會終止過去兩個世紀來人類壽命延長的趨勢⁽²⁾。在「平均壽命」（約85歲）與最高壽命（例如超級人瑞壽命，122歲又164天）之間，約有30至40歲之鴻溝，可能與老化(aging)之過程，及長壽基因(longevity genes)有關。探討壽命延長的原因，有助於擬定延年益壽之策略，增進大眾之健康福祉；探討老化與長壽基因，有助於發展藥物來減緩老化，與治療老化相關之疾病。

我國人口之平均餘命(life expectancy)逐年增加

平均餘命，係假設一出生嬰兒遭受到某一時期的每一年齡組所經驗的死亡風險後，所能存活的預期壽命，亦即達到某歲以後，平均尚可期待生存的年數，稱為某歲的平均餘命，又稱某歲的預期壽命。零歲的平均餘命，特稱為「平均壽命」。以主要國家的資料為例：美國人口之「平均壽命」，在1990年為75歲，2000年為77歲，2007年為78歲；日本人口「平均壽命」在1990年為79歲，在2000年為81歲，2007年為83歲(WHO,2009)；我國國民「平均壽命」1990年為74歲、2000年為77歲、2007年男性與女性分別為75.46歲及81.72歲，均逐年增加（內政部，2008）。我國101年國民兩性零歲平均餘命為79.51歲（男性為76.43歲，女性為82.82歲），較100年增加0.36歲（男性增加0.47歲、女性增加0.19歲），較84年全民健保推動當年增加4.98歲；此外，兩性80歲平均餘命為9.41歲，亦即目前80歲之老年人，預期可能活到89.41歲（圖1）。

依照我國內政部公布之資料分析，我國有效降低國人各年齡別死亡機率，使得國人壽命得以延長之原因，在於全民健保之普及推動發展，醫療保健及衛生

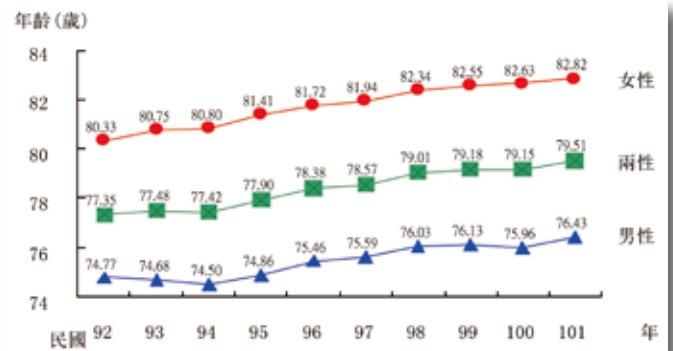


圖1 我國零歲平均餘命趨勢圖（內政部公布之101年簡易生命表提要分析）。

環境之改善。依照衛生福利部之資料，我國標準化死亡率，由民國84年每十萬人口647.7人降至101年450.6人。至97年為止，全民健保已實施13年，就健保實施前後13年比較，健保實施後（84至97年）間國人零歲平均餘命增加4.01歲；而健保實施前（71至84年）間國人零歲平均餘命增2.43歲，代表健保實施後，國人平均壽命增幅較大。主要原因是健保實施後13年間標準化死亡率減少25.2%，較健保實施前13年間標準化死亡率之減幅17.2%為大，致國人平均壽命更加增長。

我國人口之十大死因變遷

十大死因之統計，自民國41年起。當年之十大死因，自第一至第五名是腸胃炎、肺炎、結核病、心臟病、中樞神經系之血管病變，周產期死亡佔第六名，惡性腫瘤則為第八名，而瘧疾則為第十名。由民國55年起至70年，腦血管疾病一直佔第一名，至民國71年才由惡性腫瘤取代。惡性腫瘤則於民國71年起迄今一直佔據第一名（表1）。至民國101年，惡性腫瘤，連續31年高居國人十大死因之首，而心臟疾病及腦血管疾病亦連續6年居第二位及第三位。六十年來，台灣地區十大死因有很大的改變，以前主要死因是傳染病，目前轉變為慢性、退化性疾病。近三十年來，惡性腫瘤標準化死亡率，一直維持在第一位，而心臟疾病、腦血管疾病、結核病等之標準化死亡率，則逐年遞減。由於健康促進和疾病預防工作有成效，以及道路交通事故降低，使死亡率得以降低。根據衛生福利部癌症登記相關資料顯示，自民國71年起，癌症即躍居國人十大死因首位，迄民國91年，期間民眾癌症發

表1 我國人口之十大死因變遷

	1952年	1962年	1972年	1982年	1991年	2012年
1	腸胃炎	肺炎	腦血管疾病	惡性腫瘤	惡性腫瘤	惡性腫瘤
2	肺炎	中樞神經系之血管病變	惡性腫瘤	腦血管疾病	腦血管疾病	心臟疾病
3	結核病	腸胃炎	傷害事故	意外災害	意外事故及不良影響	腦血管疾病
4	心臟疾病	心臟疾病	心臟疾病	心臟疾病	心臟疾病	糖尿病
5	中樞神經系之血管病變	惡性腫瘤	結核病	高血壓性疾病	糖尿病	肺炎
6	周產期之死亡	周產期之死亡	肺炎	慢性肝病及肝硬化	慢性肝病及肝硬化	事故傷害
7	腎炎及腎水腫	結核病	支氣管炎、肺氣腫	支氣管炎、肺氣腫及氣喘	肺炎	慢性下呼吸道疾病
8	惡性腫瘤	意外災害	肝硬化	結核病	腎炎、腎病症候群及腎病變	慢性肝病及肝硬化
9	支氣管炎	自殺及自傷	高血壓性疾病	肺炎	高血壓性疾病	高血壓性疾病
10	瘧疾	腎炎及腎水腫	腎炎及腎水腫	自殺	支氣管炎、肺氣腫及氣喘	腎炎、腎病症候群及腎病變

生及死亡情形，每十萬人口年齡標準化發生率，自111.27突升至252.8；年齡標準化死亡率，也自105.8上升至125.8，標準化發生率逐年上升趨勢，遠比標準化死亡率上升趨勢明顯；表示醫療技術之進步，使得越來越多的癌症病人獲得治療，而存活得更長久。就兩性平均餘命觀察而言，以惡性腫瘤之死因影響最大，若剔除該項死因，則國人零歲平均餘命可由79.51歲

提高至83.59歲，增加4.08歲。日本一項大規模調查顯示，日本人口「平均壽命」延長的原因，是國民有平等機會使用醫療資源、公共衛生之進步、及營養狀態之改善⁽³⁾。另外，環境衛生改進、房舍改善、安全的水及食物、營養改善、抗生素的發明、施打疫苗，減少許多傳染性疾病⁽⁴⁾。

我國之健康平均餘命(healthy life expectancy, HALE)

平均餘命係反映醫療及死亡率變化之具體指標，近來隨著高齡者死亡率降低及慢性病增加趨勢，活的長未必活的健康，為進一步涵蓋平均壽命的健康水準衡量，WHO在2000年首度公布「經失能調整後的平均餘命」(disability adjusted life expectancy, DALE)，用以評估該組織191個成員國，初生嬰兒能健康地活多少年⁽⁵⁾；且於隔年增納資料予以改進，並改稱為健康平均餘命(healthy life expectancy, HALE)，這項指標不再是以傳統平均餘命估測生命量，而是對生命作「質」的估測。DALE的理念，在於對所統計之疾病及殘障給予壽命時間的折算，據此推算出健康平均餘命；健康平均餘命與平均餘命的差距，則是因疾病及殘障而縮短健康狀態的值。例如2003年我國平均餘命為76.1歲，健康平均餘命為69.7歲，則不健康壽命的6.4年，為年輕時受傷、中年生病及老年臥病失能等不健康時期的合計。WHO統計數據顯示，美國人口健康平均餘命在2007年為70歲，代表著美國人口平均罹病的年數為8年；而日本人健康平均餘命，於2007年為76歲，其平均罹病年數為7年。此外，健康平均餘命之趨勢，如同平均餘命之趨勢一般，逐年遞增；隨著平均餘命延長，WHO統計世界人口的罹病年歲平均約在7年左右。我國在疾病盛行率方面，國健局在2007年中老年身心社會生活狀況長期追蹤調查(第六次)顯示(行政院衛生福利部，2010)，台灣有近九成以上老人患一項以上慢性病，七成患兩項以上，五成患有三種以上經醫師診斷的慢性病，最常見的是高血壓、白內障及心臟病。另一方面，肥胖(obesity)每年導致美國11萬至36萬人額外死亡。在歐盟地區，肥胖平均減少6-7年壽命⁽⁶⁾。一項大規模前瞻性調查，中等肥胖(BMI 30-35kg/m²)平均減少3年壽命，嚴重肥胖(BMI 40-50 kg/m²)平均減少8至10年壽命。這8至10年之壽命減損，相

當於終生吸菸所減損之壽命⁽⁷⁾。老化與長壽基因之研究，有助於發展藥物來減緩許多與老化相關之疾病。

老化的機制

老化(aging, senescence, senility)是亙古不變的自然律，每一個人都會變老，每一個人都會死亡。老化是有機體逐漸變化，導致身體衰弱，身心功能減退，疾病，與死亡之過程，這些現象可以發生在一個細胞、一個器官、整個有機體、或在整個成人生命中。這是一種繼續性、普遍性、漸進性之衰退過程。對於老化之研究，以細胞衰老之研究較深入。細胞衰老的機制，主要有兩大類學說，錯誤累積論(error theories)和基因決定論(genetic/programmed theories)兩大類，前者強調細胞衰老是由於細胞中的各種錯誤累積引起的，後者強調細胞衰老是遺傳決定的自然演進過程。

1. 錯誤累積論：細胞衰老，是各種細胞成分，在受到損傷後，因缺乏完善的修復，使“錯誤”累積，導致細胞衰老。導致“錯誤”的主要因素如下：

(1)代謝廢物累積(waste product accumulation)：哺乳動物脂褐素(lipofuscin)的沉積是一個典型的例子，由於脂褐素結構緻密，不能被徹底水解，又不能排出細胞，結果在細胞內沉積增多，阻礙細胞的物質交流和信號傳遞，最後導致細胞衰老，例如老年性癡呆(AD)就是由 β -澱粉樣蛋白沉積引起的。

(2)大分子聯交(cross linking)：例如膠原聯交和動脈硬化、微血管病變有密切關係。

(3)自由基學說(free radical theories)：自由基含有未配對電子，具有高度反應活性，可引發鏈式自由基反應，引起DNA、蛋白質和脂類等大分子物質變性，損傷DNA、生物膜、結構蛋白和功能蛋白。

(4)線粒體DNA突變(mitochondrial DNA mutation, mtDNA)：線粒體是自由基濃度最高的細胞器，突變之線粒體DNA(mtDNA)裸露於基質，最易受自由基傷害；衰老體細胞之mtDNA缺失，隨著年齡的增加而增加⁽⁸⁾。

(5)體細胞突變與DNA修復能力下降(somatic mutation and impaired DNA repair)：正常的DNA修復機制，可使損傷的DNA得到修復，但是隨著年齡

的增加，這種修復能力下降，導致DNA的錯誤累積，最終細胞衰老死亡。例如誘發DNA的損傷，會減損動物之壽命；相反的，增加serine/threonine-protein kinase BubR1 beta（一種mitotic checkpoint）之表現，可以增加哺乳類動物之壽命⁽⁹⁾。

2. 基因決定論：子女的壽命與雙親的壽命有關，各種動物都有相當恒定的平均壽命，和最高壽命。理論認為細胞衰老是遺傳決定的過程，細胞有內在的預定程式決定其壽命。

(1)程式性衰老(programmed senescence)：理論認為，衰老是某些基因依次開啟或關閉的結果。例如在小鼠肝中，胚胎早期表達的胞質丙氨酸轉氨酶(cytosolic alanine aminotransferase, cAAT)為A型，隨後停止表達，在衰老時則表達B型cAAT。

(2)複製性衰老(replicative senescence)：人類的纖維母細胞在體外培養時，其分裂次數是有“極限值”的，稱最大分裂次數（“Hayflick”極限）。細胞增殖次數，與端粒DNA長度有關；細胞DNA每複製一次，端粒就縮短一段，當縮短到Hayflick點時，可能會啟動DNA損傷檢測點(DNA damage checkpoint)，導致不可逆地退出細胞週期，走向衰亡⁽¹⁰⁾。端粒的長度還與端粒酶(telomerase)的活性有關，在精原細胞、幹細胞、和腫瘤細胞中有較高的端粒酶活性，而正常體細胞中端粒酶的活性很低，呈抑制狀態。

(3)早衰症(premature aging syndromes; progeria)：成人早衰症(Werner's syndrome)病人平均39歲時出現衰老，47歲左右生命結束，病人位於8號染色體短臂之WRN基因（用於編碼DNA螺旋酶）有缺陷，病人體細胞端粒比一般人的端粒以更快的速度變短。幼兒早衰症(Hutchinson-Gilford progeria syndrome; HGPS)的小孩在1歲時出現明顯的衰老，12-18歲即夭折，這和lamin A蛋白斷裂、或是缺乏Zmpste24（可促進prolamin A之成熟）有關⁽¹¹⁾。

(4)micro RNAs (miRNAs)之缺損：在基因轉錄後，miRNAs負責調控基因之表現；線蟲的miRNAs（例如miRNA-71）之缺損，會導致壽命縮短⁽¹²⁾。

(5)長壽基因(longevity genes)：許多基因，例如daf-

2、*pit-1*、*amp-1*、*clk-1*和*p66Shc*，與個體應付環境壓力（像是酷熱天氣，或食物、飲水稀少時）有關，當這些基因長期保持活性，能大幅增進個體的健康和延長壽命。這些基因恰好是老化基因的相反面，代表了長壽基因，*Sir2*可能就是這套機制的中樞調控者。從酵母菌到人類，都有*Sir2*基因。將酵母菌、線蟲、和果蠅等各種生物體內，加入額外的*Sir2*基因後，牠們的壽命都增長了。

長壽基因

最有名的延長壽命方法，是限制一隻動物攝取的熱量。限制熱量(caloric restriction)這個方法之發現，已超過80年，是唯一嚴密證明過的有效方法。早在1934年，美國生化學家McCay，用大鼠做實驗，餵食不同卡路里的食物，發現餵食低卡路里的老鼠的平均壽命，比餵食高卡路里的老鼠來的長。限制卡路里可以延長壽命，不僅在果蠅、線蟲等模式動物中到證實，甚至在小鼠、大鼠到狗，可能包括靈長類都得證實⁽¹³⁾。熱量限制法，是讓生物的飲食，比正常量少30-40%，該生物不僅活得較久，而且也比较健康；這些生物的生存力似乎特別強，唯一的缺點就是有些動物會失去生育力。不過，人類很難採取這種劇烈的飲食限制法。限制熱量的飲食，就像食物稀少的自然狀況一樣，對生物來說是一種壓力，可激發生物的防衛反應，以增加生存的機會。哺乳動物對壓力的反應，包括了改變細胞保衛、修護、能量製造和凋亡。限制熱量可以延長動物壽命之機制，是抑制IIS訊息傳遞路徑(insulin-like growth factor (IGF) signaling pathway)與TOR訊息傳遞路徑〔target of rapamycin (serine/threonine kinase) pathway〕中之物質，達到延長壽命之效果，例如減少IIS傳遞路徑中之GH, IGF-1 receptor, insulin receptor, 或是AKT,FOXO，可以延長動物壽命⁽¹⁴⁾。

線蟲的生活史中，正常成蟲的壽命約為3星期，如果遭逢「飢饉」，初孵化的幼蟲會進入「冬眠」。冬眠的幼蟲壽命可長達1年，一旦食物供應無虞，幼蟲又會回復正常，發育成只能活3星期的線蟲。「冬眠」的進行與恢復，是由一些基因在控制，例如*daf2*基因。平時*daf2*是持續表現，但在環境惡劣下，*daf2*基因會

關閉，誘發*daf16*基因的開啟，隨即展開「冬眠」的實施。讓線蟲先發育到成蟲階段，再使*daf2*失去活性，結果*daf16*被誘發，線蟲的壽命幾乎延長了一倍⁽¹⁵⁾。當同時破壞*daf2*及*daf16*這二個基因，則線蟲仍然只能活三星期。實驗結果表示，*daf2*這個基因的正常功能，是會減短線蟲的壽命，而破壞*daf2*基因所導至延緩老化的過程，則需要仰賴*daf16*的活性。

酵母菌的實驗中，每一個新出生的酵母菌子細胞，都有一定的分裂潛能，最多大約能分裂於延長壽命40次左右；酵母菌的年齡是可以分裂代數來界定。酵母菌和人類相仿，死亡率會隨著年齡呈指數增加。酵母菌在低糖分環境中壽命會明顯延長；同樣的，將酵母菌的TOR訊息傳遞路徑破壞掉，酵母菌的壽命也會延長；但是低糖分環境，無法使*tor1*缺損之酵母菌壽命延長⁽¹⁶⁾。不同品系之酵母菌中，短命的酵母菌耐不住長期冷藏而死亡，但長壽的酵母菌可以耐住長期冷藏還活著。表示酵母菌壽命的長短，可能與其是否耐壓（冷、熱的環境壓力）有關。以耐壓的酵母菌做實驗，讓酵母菌處在飢餓狀態，找到長壽命之酵母菌；進一步分析，找到一個叫*Sir2*的基因⁽¹⁷⁾。*Sir2*基因的產物是個酵素，會修飾染色體上的組蛋白。如果讓*Sir2*基因數量變多，酵母菌的壽命就會增長。當食物有限時，酵母菌會提高細胞內*Sir2*的酵素活性。讓壽命延長的生物性壓力也會增加*Sir2*活性的現象。

*Sir2*相近蛋白質通稱為sirtuin。在可活化sirtuin的化合物中，有一種稱為白藜蘆醇(resveratrol)的化合物格外引人注目。白藜蘆醇是一種存在於紅酒中的小分子，有些植物在遭遇壓力時也會製造它。將酵母菌培養液的葡萄糖濃度，從最適濃度5%降為0.5%，可以讓酵母菌分裂次數增加到60次。如果維持原來5%的葡萄糖濃度，給予「白藜蘆醇」，則酵母菌的分裂次數也會增加到60次。表示在正常飲食下不需要挨餓，白藜蘆醇可以讓酵母菌壽命延長。另一方面，如果讓酵母菌挨餓再給它「白藜蘆醇」，酵母菌的壽命也不會更長。熱量限制飲食，或在酵母菌、線蟲或果蠅飲食中添加白藜蘆醇，均可延長生命約30%，不過前提是必須有*Sir2*基因存在。然而，美國國家老年研究所2008年的報告，發現雖然「白藜蘆醇」可以減少老鼠年老時心臟血管的病變，但是對整體壽命的延長，並沒有幫助。這些大量服用「白藜蘆醇」的老鼠最後，和控制

組的老鼠一樣，大多死於淋巴瘤。

延長壽命之策略

全民健保之普及、醫療保健、及衛生環境之改善，使得國人平均餘命得以延長。所以善用目前台灣之醫療保健及公共衛生措施，對疾病早期診斷、早期積極治療，及減少意外傷害，一般民眾大多可以活到平均餘命之壽命。然而要活到人類之最高壽命，則需要額外之措施，與往後老化之研究。

對人類來說，老化不僅是一個細胞、或是幾個細胞活得多長的問題。從簡單的酵母菌，到果蠅、老鼠再到人，這之間其實是有非常大的差異。愈來愈多的研究發現，減少攝取過多的食物，特別是高脂肪、高熱量食物，可以延緩老化，增加人體壽命。限制熱量除了延長壽命，同時也有可以降低第二型糖尿病與血管粥狀硬化之效果⁽¹⁸⁾。

從自由基學說觀點，抗氧化補充品，例如 vitamin C、vitamin E、Q10、lipoic acid、carnosine、及N-acetylcysteine，可能有助於延長壽命，然而缺乏實證研究之佐證，另有研究顯示多服用β-carotene與高劑量vitamin E之服用會增加死亡率。其他藥物，例如oxytocin、insulin、human chorionic gonadotropin (hCG)、及erythropoietin (EPO)，也需要實證研究來佐證可以延長壽命。理論上，端粒酶之基因治療(telomerase)有助於延長壽命，但是也有致癌或助長腫瘤生長之疑慮；不過最近在小鼠之研究，顯示端粒酶之基因治療有助於延長壽命，但是不會致癌⁽¹⁹⁾。

抑制TOR訊息傳遞路徑之rapamycin，可以達到限制熱量之延長壽命效果，並在酵母菌、線蟲、果蠅、及哺乳類研究上，顯示可以延長壽命⁽²⁰⁾。雖然「白藜蘆醇」無法證實可以延長哺乳類的壽命，然而和rapamycin一樣，可以保護哺乳類免於癌症、心臟血管病變、及神經退化疾病；目前已經有「白藜蘆醇」及rapamycin是否可以延長人類壽命之臨床試驗，為人類延緩老化之努力，帶來新的希望。

結語

老化是每個人必需經歷的過程，但世界上很多地區有長命百歲之人瑞，儘管他們的背景與信仰各異，但他們都有些共同之特色與生活習慣，也有些相異之

處，都值得我們參考與學習。像沖繩島之高齡者，喜歡交朋友、食量少、且有較固定之生活目標；像薩丁尼亞之人瑞，會適量喝紅酒、喜歡與家人共同分擔工作、喜吃乳酪與富含Omega-3之食物；而基督臨安息日會教徒之年長者，喜吃堅果與豆類，奉守安息日，信仰虔誠。除了這不同處之外，他們都有共同特色，如不吸菸、以家為重、積極過每一天、樂於參與社交活動、勤於運動、喜吃蔬果與全穀類食，所以大家如能奉行這項生活中之每一步驟，相信老化可以延遲，也許可以青春永駐。

參考文獻

1. Kenneth GM, Eric SH, Dennis T : Limits to human life expectancy: evidence, prospects and implications. *Popul Devel Rev* 1991; 17: 603-637.
2. Olshausky SJ : A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. *N Engl J Med* 2005; 352: 1138-1145.
3. Ikeda N, Saito E, Kondo N, et al. : What has made the population of Japan healthy? *Lancet* 2011; 378: 1094-1105.
4. Cohen ML : Changing patterns of infectious disease. *Nature* 2000; 406: 762-767.
5. WHO, Global Programme on Evidence for Health Policy Working Paper No.16, Estimates of DALE for 191 Countries Methods and Results, 2000. (<http://www.who.int/health-systems-performance/docs/articles/paper16a.pdf>.)
6. Haslam DW, James WP : Obesity. *Lancet* 2005; 366: 1197-1209.
7. Prospective SC : Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009; 373: 1083-1096.
8. Wang CH, Wu SB, Wu YT, et al.: Oxidative stress response elicited by mitochondrial dysfunction: implication in the pathophysiology of aging. *Exp Biol Med* 2013; 238: 450-460.
9. Baker, D.J, Dawlaty MM, Wilshake T, et al. : Increased expression of BubR1 protects against aneuploidy and cancer and extends healthy lifespan. *Nat Cell Biol* 2013; 15: 96-102.
10. Armanios M, Alder JK, Parry EM, et al. : Short telomeres

- are sufficient to cause the degenerative defects associated with aging. *Am J Hum Genet* 2009; 85: 823-832.
11. Eriksson M, Brown WT, Gordon LB, et al.: Recurrent de novo point mutations in lamin A cause Hutchinson–Gilford progeria syndrome. *Nature* 2003; 423: 293-298.
 12. Boulias K, Horvitz HR : The *C. elegans* microRNA mir-71 acts in neurons to promote germline-mediated longevity through regulation of DAF-16/FOXO. *Cell Metab* 2012;15: 439-450.
 13. Colman RJ, Anderson RM, Johnson SC, et al.: Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science* 2009; 325: 201-204.
 14. Barzilai N, Huffman DM, Muzumdar RH, et al. : The critical role of metabolic pathways in aging. *Diabetes* 2012; 61: 1315-1322.
 15. Kenyon C, Chang J, Gensch E, et al. : A *C. elegans* mutant that lives twice as long as wild type. *Nature* 1993; 366: 461-464.
 16. Kapahi P, Chen D, Rogers AN, et al. : With TOR, less is more: a key role for the conserved nutrient-sensing TOR pathway in aging. *Cell Metab* 2010; 11: 453-465.
 17. Guarente L: Diverse and dynamic functions of the Sir silencing complex. *Nat Genet* 1999; 23: 281-285.
 18. Holloszy JO, Fontana L: Caloric restriction in humans. *Exp Gerontol* 2007; 42: 707-712.
 19. Bernardes de Jesus B, Vera E, Schneeberger K, et al.: Telomerase gene therapy in adult and old mice delays aging and increases longevity without increasing cancer. *EMBO Mol Med* 2012; 4: 691-704.
 20. Harrison DE, Strong R, Sharp ZD, et al.: Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *Nature* 2009; 460: 392-395.

