衰老的化学动力学理论

Alexey Kondyurin Ewingar Scientific.
Ewingar，新南威尔士州，澳大利亚
kond@mailcity.comORCID：
0000-0002-8837-9734

摘要

本文提出一种基于化学反应动力学和生物体自然选择规律的衰老理论。生物体内的生化过程可以用化学反应动力学来描述。生物体的进化过程由延续生命这一目标决定，自然选择迫使生物体以优化的方式发育，以实现生存和繁殖；此后，生物体的进一步发育对自然选择无关紧要，因此也未得到优化。

因此，生物体在分娩后持续进行的生化过程并未得到稳定调控，而是以随机方式持续进行，导致失衡，并产生无益于生物体健康的生化过程，最终造成衰老和死亡。

人为平衡这些过程有望稳定生化反应的动力学，使生命几乎可以无限期延续。

关键词：衰老理论、化学反应动力学、衰老、死亡、健康、永生

引言

迄今为止，人类衰老理论已有多种（Jin，2010）。这些理论可分为两大类。第一类是程序性死亡理论，第二类是关于违规或错误的理论。

程序论认为，衰老是经过编程的，并遵循生物时间表。这一时间表可以通过一系列基因开启或关闭的过程来实现。衰老表现为年龄缺陷（Davidovic 等人，2010）。多项实验表明，细胞中存在一个“生物钟”，限制细胞持续增殖的能力。根据这些实验，人类寿命上限估计不超过100至120年（Gerhard 和 Cristofalo，1992；Hayflick，1996年）。但其他实验表明，细胞可以无限增殖。关于细胞增殖受限和细胞死亡的实验，反而更能说明细胞增殖环境并非自然状态。

另一种程序性衰老理论认为，生物体利用激素来调节衰老过程（van Heemst，2010）。事实上，生物体的所有器官都受到激素的调控，而这些激素由内分泌系统的器官分泌。神经系统和内分泌系统共同决定了生物体代谢活动中的许多过程。激素系统的功能之一是调节生物体的生殖活动。负责生殖功能的激素浓度

与女性和男性的生育期直接相关，在此期间他们能够生育子女。其他激素调节生物节律，并负责激活或抑制免疫系统；还有一些激素负责营养吸收。随着年龄增长，神经系统和内分泌系统会发生变化，生物体内的激素浓度也会改变。然而，额外补充激素并不能延长寿命，尽管在某些情况下，这种做法可以暂时缓解生物体衰老带来的并发问题，尤其是生殖功能方面的问题。激素浓度在生命历程中为何会发生变化，目前仍不清楚。

关于衰老问题的另一种观点与免疫系统有关。随着时间推移，免疫系统的活性会降低，最终不再保护生物体，从而导致衰老和死亡（Cornelius，1972；Rozemuller 等人，2005）。事实上，免疫系统活性下降会降低生物体的抗病能力，并增加患癌症的风险。这一点在许多案例中都有体现，例如 HIV 患者和接受移植器官的患者，这些患者的免疫系统受到抑制。然而，老年人免疫系统活性下降的机制仍不清楚。另一方面，提高免疫系统活性的方法并不能延长寿命。

基于端粒酶缩短的衰老理论也可归于同一学派。随着时间推移，在细胞分裂过程中，端粒酶会缩短，细胞停止增殖，进而导致整个生物体死亡（Flores 等人，2005；Hayflick 和 Moorhead，1961；Herbig 等人，2006）。然而，人为延长端粒酶的方法同样无法延长整个生物体的寿命。

生物体磨损理论关注日常磨损如何影响人体维持自身的能力。例如，生活标准理论以基础氧代谢为依据；氧代谢加快会缩短生物体的寿命（Hulbert et al., 2007）。随后，生物体的细胞和器官会磨损并停止运作，器官组织也无法再更新，最终生物体死亡。该理论与程序性死亡理论相交。不过需要指出，体育锻炼可以提升机体功能，但不会缩短或延长寿命。作为这一理论的一种变体，有观点认为，生长和维持过程会争夺身体资源（Rollo, 2010）。

导致机体功能错误累积的理论之一是蛋白质交联理论，它会扰乱生物体内的生化过程（Bjorksten，1968；Bjorksten 和 Tenhu，1990）。该理论主要关注胶原蛋白的交联，它会阻碍营养物质的运输并降低组织弹性。对比儿童柔软、光滑的皮肤与老年人干硬、布满皱纹的皮肤，便可看出其结果。不饱和脂肪、金属离子和辐射会加速交联的化学反应。采用排除摄入此类交联因子的特殊饮食，可以减缓交联过程。使用抗氧化剂抑制辐射损伤所导致的交联也有帮助；然而，饮食和维生素摄入尚未解决衰老与死亡的问题。

自由基等缺陷（包括细胞 DNA 中的缺陷）累积的理论也属于同一类理论（Gerschman 等人，1954；Harman，1956；Afanas'ev，2010）。DNA 和 RNA 复制的各个阶段都可能发生复制错误。错误累积超过一定程度，可能导致细胞蛋白质合成异常并引发死亡。然而，实验尚未发现老年细胞中存在大量 DNA 和蛋白质合成错误，而这些错误本可能破坏细胞和机体功能（Hayflick，1996年；Goldstein，1993；Schneider，1992）。此外，曾在灾难中遭受大剂量辐射却仍享有长寿的人群数据，也与该理论相矛盾：尽管他们体内 DNA 和其他活性分子遭受的损伤数量极高，他们仍维持了健康长寿。

一种类似的理论认为，自由基在细胞膜中积累并造成损伤，涉及线粒体、溶酶体和核膜，进而导致脂质氧化，使物质进入细胞的运输过程以及细胞的功能受损。生物体具有自身的机制来保护自身并抵御氧化过程，但随着时间推移，这些机制会变得不足。动物实验表明，给予抗氧化剂可降低心脏病的发生率，并预防癌症。尽管摄入抗氧化剂可以减缓神经系统和免疫系统的退化，但并不能显著延长预期寿命。此外，目前尚不清楚为什么生物体抵御脂质氧化的能力会随着时间推移而下降。

还有一些衰老理论基于与高级神经活动相关的社会和心理因素。这里不讨论这些理论，因为它们与不具备高级神经活动的生物体无关。与此同时，这类动物也会衰老，其衰老过程与人体的衰老过程相似。

因此，迄今为止，这些理论都未能充分解释衰老过程，也未能指出减缓或阻止衰老的方法（Davidovic 等人，2010）。更重要的是，我们仍然不明白我们为何会衰老，衰老过程是什么、如何出现，以及其目的是什么?

假说

要理解生物体的衰老过程，我们必须先考察生命的起源与发育。现代关于地球生命起源的理论建立在有机分子合成过程中的化学反应之上。正如许多实验所表明的那样，氨、二氧化碳及其他溶解在水中的分子可以合成复杂的有机分子。然而，在环境因素的影响下，这些有机分子既能形成，也能分解。我们可以假设，在某个时刻，出现了某些特殊的有机分子。这类分子作为生命前体，其关键特征是能够精确地自我复制。也就是说，这些分子应能从周围环境中收集所需分子，以复制自身。克隆的产生是一个化学过程，可以用化学反应动力学规则来描述。

在某些条件下，RNA分子具有这种能力；然而，这并不意味着原始汤中出现的正是我们如今观察到的那些RNA分子。或许它们是如今已知RNA分子的前体的简化形式，但仍具备精确复制这一主要特性。只有这些能够自我复制的分子留下了后代，成为我们的祖先。其余不具备自我复制能力的有机分子在原始汤中形成后，最终分解并消失，因此如今关于它们的信息所剩无几。

这类分子的进一步发育，使其具备了合成蛋白质的能力，而蛋白质合成有助于合成其自身的克隆体。蛋白质合成和功能化是遵循化学反应动力学规律的化学过程。随后，细胞从外部环境中合成了脂质膜；拥有脂质膜的细胞似乎能更好地抵御恶劣环境。因此，原始细胞与环境分离，并出现了能够复制自身克隆体的原始细胞。原始细胞的进一步发育，带来了更复杂的防御外部环境以及获取维持这种防御所需物质的机制。化学过程及其动力学参数经过优化，从而形成稳定的细胞。但这类细胞的主要特性——复制能力——得以保留。

后来，细胞开始聚集成聚合体，细胞在其中找到了沟通和调节的方式。细胞分配功能职责的能力，有助于这些细胞作为聚合体的一部分在环境中更好地保存下来。在发育的每个阶段，细胞聚集体都变得更加复杂，成功繁殖的概率也随之提高。这是通过生化过程的复杂化实现的。这一过程由自然选择的规律决定。细胞聚集体中生化过程的优化，使其比其他细胞聚集体更能持续存活。而细胞的复制能力仍然是关键因素。

随后，这些聚合体形成了多细胞生物体，其中不同细胞具有特定的功能。多细胞生物体内细胞的特化，有助于实现高效的功能分工，并增强其在不断变化的环境中的适应能力和生存能力。因此，决定生物体所属物种能否生存的主要参数，是其自我复制的能力。进化的主要驱动力是自然选择法则。生物体进化的主要机制，是生化反应及其动力学参数的改变。这些是推动遗传发育进一步完善的主要因素。

那么，这些过程与衰老过程有什么关系？

对于单细胞生物而言，衰老本身并不存在。单细胞生物能够无限分裂。单个细胞并不存在衰老机制。实验已经证明，即使是从动物或人类体内分离出来的细胞，只要在具备营养物质、气体、培养基、适宜温度和无菌状态等条件下，也能无限分裂。这一点也由地球生命的进化所证实，而地球生命已有超过30亿年的历史。

然而，在细胞聚集体的进化过程中的某个阶段，出现了一个难题：既要维持持续不断的复制，又要保护细胞聚集体免受外部环境影响，两者难以兼顾。在这一过程中，一条新的生化反应途径自发地解决了这个问题，使聚合体得以受到有效保护，直至能够成功产生后代。但采用这条新途径完成复制后，该聚合体能否继续存在便不再重要。复制之后，聚合体会逐渐退化，且无从阻止这种退化，因为生化反应并未经过优化，无法维持这种聚合体。根据自然选择的规则，任何与复制后生存有关的过程都不再被视为重要。聚合体的后代已经产生，复制也再次进行。RNA（之后还有DNA）的结构得以在自然界中保存下来。原有的聚合体则被进化淘汰，成为废弃物。在这一阶段，细胞聚合体牺牲了无限的生命周期，以获得在外部环境中生存并产生后代的最优参数。

从这个角度来看，衰老和死亡对于多细胞生物而言是可有可无的过程，但它们是进化的结果。迄今为止，没有人知道是否有可能减缓衰老过程，也不清楚衰老过程是否与生物体发育和繁衍后代的能力密切相关，以及排除一种特性是否会导致另一种特性也随之消失。

另一方面，从最初 RNA 分子的复制开始，这些转化的动力学就可以用化学反应来描述。复制中的 RNA 分子以及随后细胞的结构日益复杂，并不会改变化学转化的规律。因此，细胞和生物体内的生化转化必须遵循化学反应动力学规律。这意味着，某种物质 B 的浓度必须由化学动力学方程确定，这些方程包含由物质 A 生成该物质的反应常数；而物质 B 转化为物质 C 的化学反应，则必须由相应的动力学方程描述，其系数取决于反应条件，包括是否存在催化剂。当然，没有人能够用几个方程简化细胞或生物体内真实的生化反应动力学，但没有理由断言，细胞和生物体内化学动力学的原理会与化学反应动力学的原理有显著差异。这种简化有助于理解衰老的原理：衰老是一种生化过程，由细胞和生物体内某些物质的浓度决定。

模型

让我们来考虑一个化学反应动力学模型。假设在一定体积内，存在一定浓度的某种物质，我们称之为“A”。这种物质可以通过化学反应以一定速率转化为另一种物质，我们称之为“B”。假设该反应的速率仅由物质 A 的浓度决定。那么，反应微分方程将对应于一级反应方程：

$$\frac{\partial[A]}{\partial t} = -k_1[A] \tag{1}$$

其中，k_1 是反应速率常数。这个方程描述了大多数化学反应。

假设物质 B 也可以转化为一种我们称之为“C”的物质。再假设该反应的反应动力学也符合一级反应，其反应常数为 k_2。那么，物质 B 的方程如下：

$$\frac{\partial[B]}{\partial t} = k_1[A] - k_2[B] \tag{2}$$

接下来，考虑涉及物质 C、D、E、F 等的化学反应。为便于分析，假设这些反应均为一级反应。方程组如下：

$$\begin{aligned}
\frac{\partial[A]}{\partial t} &= -k_1[A] \\
\frac{\partial[B]}{\partial t} &= k_1[A] - k_2[B] \\
\frac{\partial[C]}{\partial t} &= k_2[B] - k_3[C] \\
\frac{\partial[D]}{\partial t} &= k_3[C] - k_4[D] \\
&\cdots \\
\frac{\partial[X_n]}{\partial t} &= k_{n-1}[X_{n-1}] - k_n[X_n]
\end{aligned} \tag{3}$$

我们把计算范围限定为物质 I，并将其作为反应链中的最后一种物质。方程的解可以用图表示（图 1）。

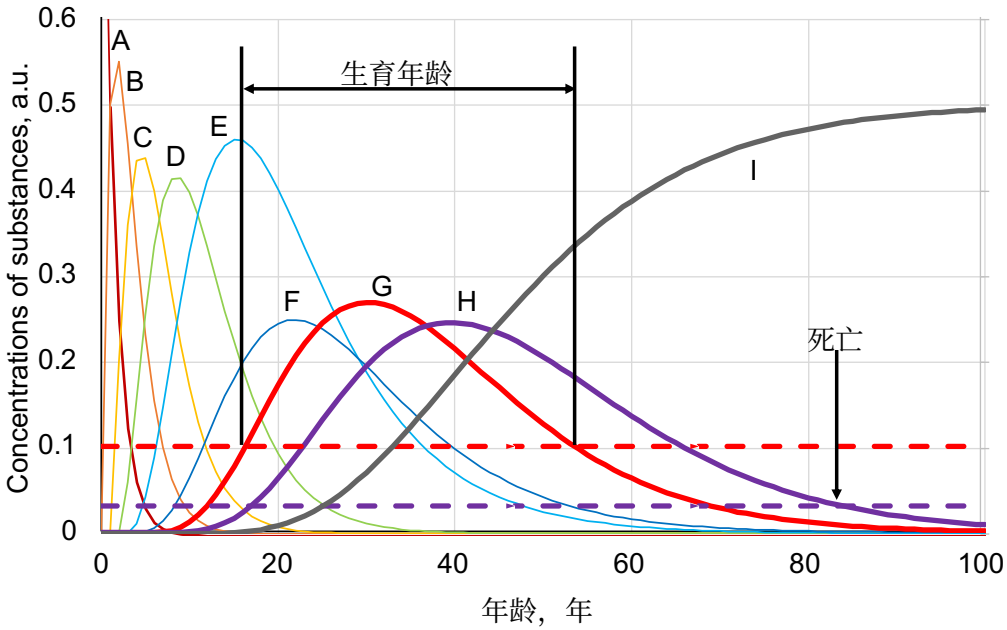

图 1. 根据方程组 (3) 的化学反应动力学。说明见正文。

假设这些化学反应从出生或受孕起就在人体内发生。如果我们假设物质 G 是生殖功能相关激素的调节因子，例如睾酮和雌二醇的调节因子，那么一个人在青年时期的某个年龄开始具备生育后代的能力，并在老年时失去这种能力。随着浓度升高，要产生后代，激素水平必须高于某个限值，图中的虚线表示了这一限值。因此，一个人在出生后一段时间才开始具备生育后代的能力，这种能力由一系列化学反应决定，并会因后续的化学反应而消失。例如，在这个模型计算中，生育年龄从 17 岁开始，到 53 岁结束。

假设物质 H 负责维持生物体老年的生命功能。那么，若这种物质的含量低于某一限值，就会导致人死亡。物质 H 浓度降低，也可能是生物体内持续发生的化学反应所致。在本次计算中，死亡发生在 84 岁。

生物体在生育能力终止后便退出进化过程。超过这一年龄后，生物体不再产生后代，也不再参与自然选择。因此，自然选择不会再影响生物体的进一步发育。由于生物体内持续进行的化学过程在生育能力终止后仍会继续，依据化学反应动力学理论，没有理由认为这些过程旨在维持机体功能。生育能力终止后，生物体内发生的化学反应可能会扰乱生物体的生命过程，最终导致生物体死亡。

我们来看几个例子。假设物质 F 转化的反应常数比前一种情况（图 1）低 30%，而其他参数保持不变

相同。随后，生育年龄从 20 岁开始，持续至 60 岁（图 2）。96 岁时死亡。

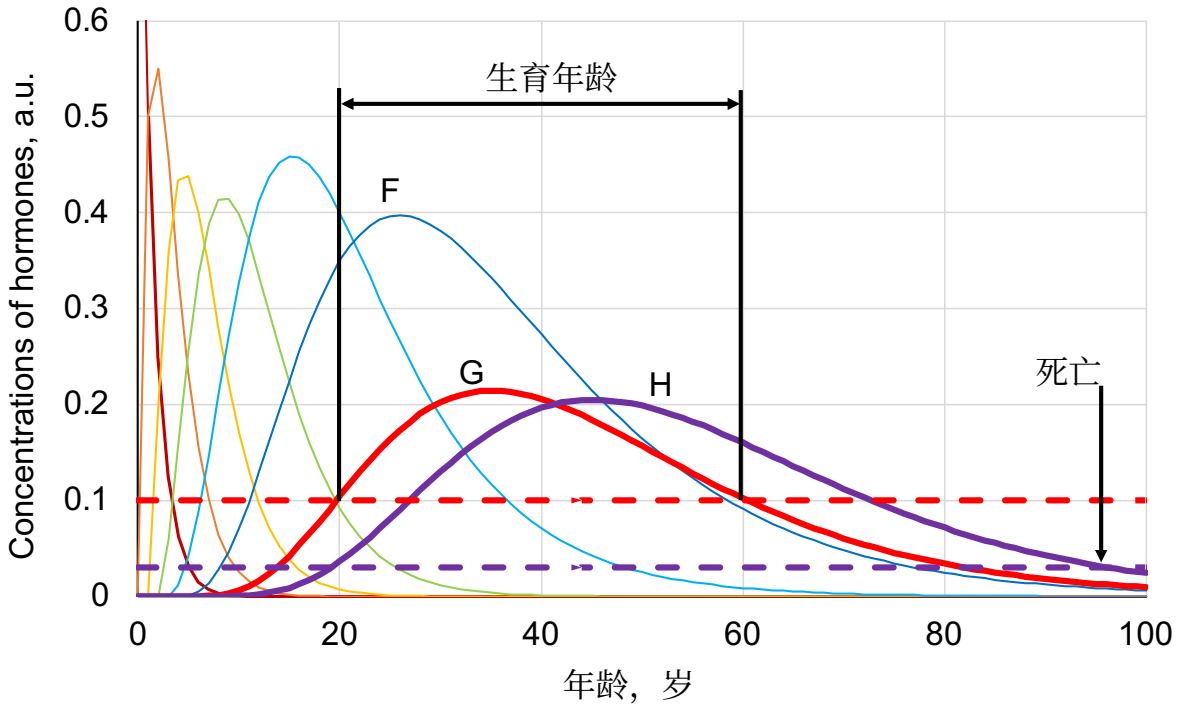

图 2. 根据方程组 (3) 的化学反应动力学。与图 1 中的计算结果相比，物质 F 的反应速率降低了 30%。详见正文。

考虑这样一种情况：一个人从 50 岁开始，每隔 10 年定期注射物质 F。那么方程（3）的解将如下所示（图 3）。

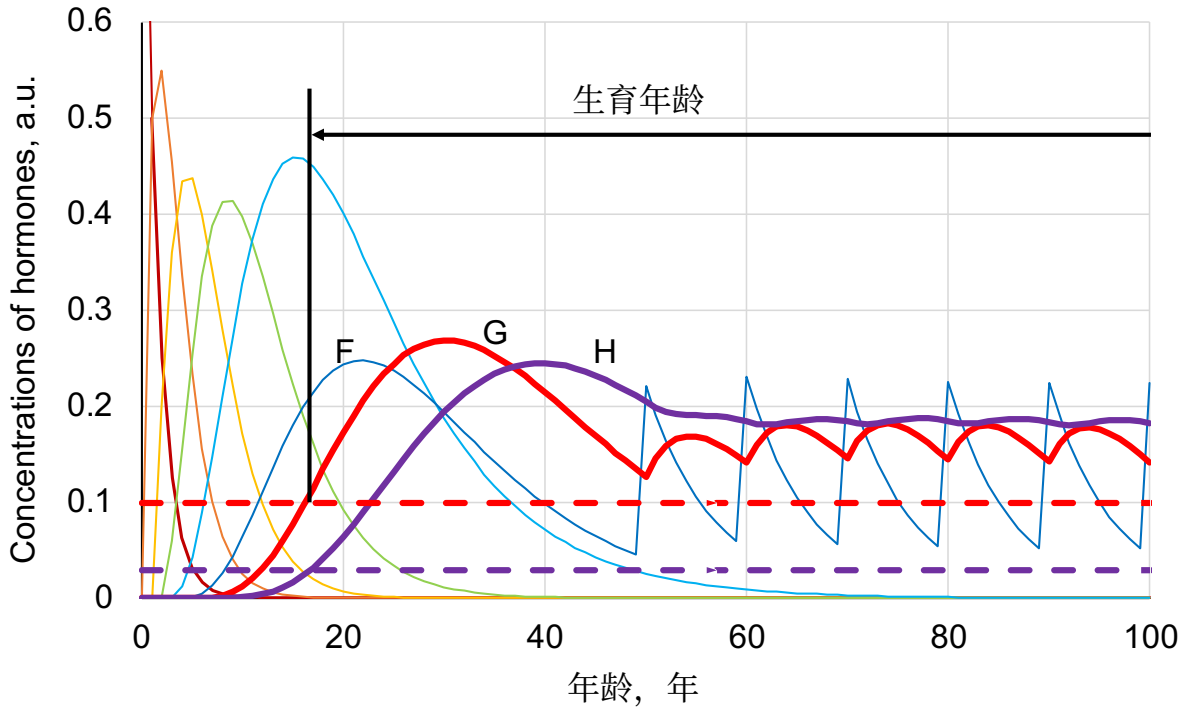

图3. 根据方程组（3）的化学反应动力学。与前一个解相比，每隔10年向生物体内加入物质 F。详见正文。

引入物质 F 会改变化学反应的进程，使物质 G 和 H 永远不会达到生育能力丧失或死亡的界限。因此，生物体将不会衰老，并且始终能够繁育后代。当然，这并不能解决疾病、灾难及其他事件及其对人类寿命的影响问题。但根据这一模型，衰老过程可以被停止。

讨论

如今，对于生物体内生命活动生化调节因子的浓度，关于此类化学动力学模型，我们了解多少？遗憾的是，几乎没有对同一健康人从出生到死亡期间体内生化重要调节化合物进行监测的数据。关于生物体内生化重要化合物浓度动态变化的最完整数据，主要涉及激素。

目前已知，激素是生物体内调节器官功能的因子。它们不能作为决定生物体发育的链式生化反应的组成部分。然而，生物体一生中激素的产生与释放受某些因子调节。激素的释放及其浓度由内分泌系统的调节因子控制，而内分泌系统负责管理整个生物体的生长与发育。因此，可以将激素视为生物体内生化过程调节因子活性与浓度的指标，

下面列举一些健康生物体一生中激素浓度的常见测量实例。

一个例子是小鼠中的生长抑素，它是一种生长激素（图4a）。这种生长激素负责骨骼生长和器官发育，但在多种组织类型中也具有明确的分解代谢和合成代谢功能（Vorotnikova 等人，2011；Huang 等人，2019）。动物出生后8周内，这种激素的浓度会下降，此时动物已成年并具备生育能力。其他动物的激素浓度也可观察到类似结果。

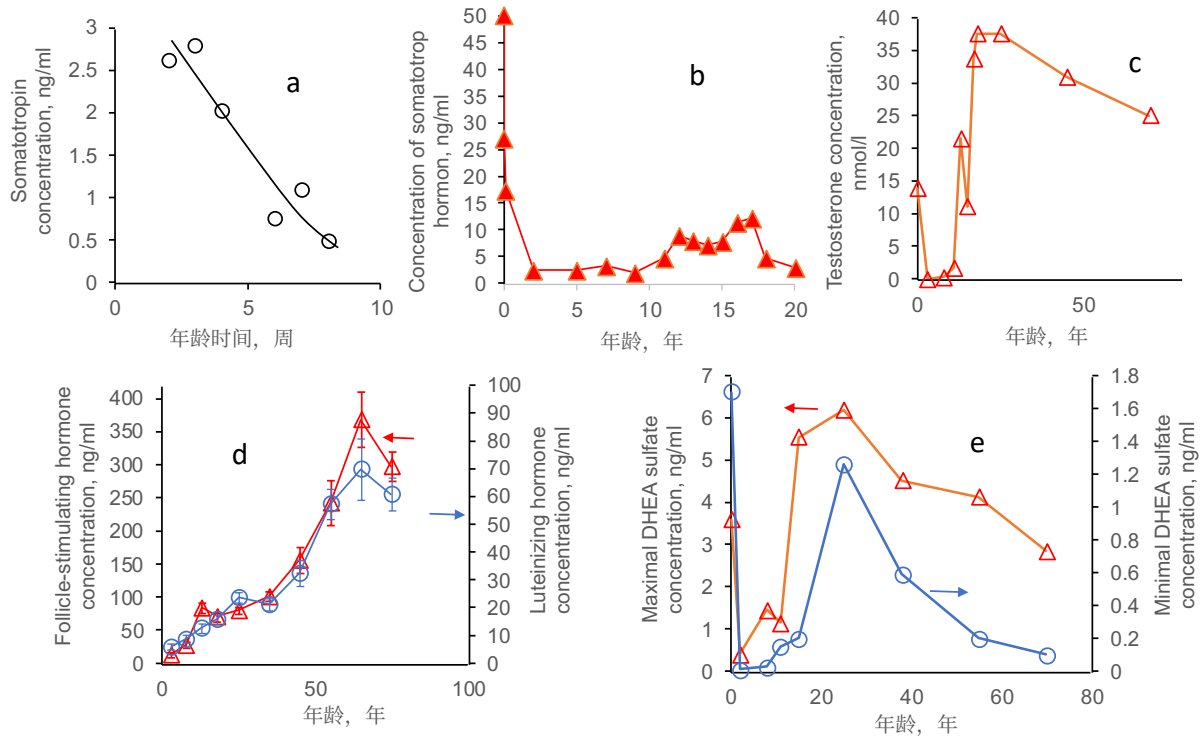

图4。（a）小鼠生长抑素（生长激素）浓度随年龄的变化，数据来源：（Katelnikova，2020）。（b）人类（男孩，上限）生长抑素（生长激素）浓度随年龄的变化。第一个数据点为脐带血，数据来源：（Smartlab，2023；Nazarenko 与 Kishkun，2006）。（c）男性睾酮浓度上限随年龄的变化，数据来源：（Travison 等人，2017；Sperling，2014；Labcorp，2021；Morgentaler，2017；Morgentaler 等人，2014；Wang 等人，2008；Bhasin，2011）。（d）人类促卵泡激素和黄体生成素浓度随年龄的变化，数据来源：（Medbe，2023）。（e）男性脱氢表雄酮硫酸酯（硫酸脱氢表雄酮）的浓度上限和下限随年龄的变化，数据来源：（Nazarenko 与 Kishkun，2006）。

出生后不久，人体血液中生长抑素的浓度变化呈现出类似的趋势（图4b）。出生时，脐静脉血液中这种激素的浓度最高。随后，其浓度下降并保持稳定，直至青少年时期。在青少年时期，这种激素的浓度会升高。之后，青春期的生长阶段结束，生长激素的浓度随之下降。

人们熟知的激素睾酮在子宫内浓度较高，出生后不久便会下降（图4c）。青春期发育成熟期间，睾酮浓度会急剧上升，并在20至25岁时达到峰值。此后，睾酮浓度在老年时期持续下降。这种激素负责生殖功能、骨骼和肌肉组织的生长与发育，以及情绪调节。

卵泡刺激素（FSH）和黄体生成素（LH）的浓度会在人一生中不断升高（图4d）。这些激素调节人类生殖系统。男性和女性都需要维持一定浓度的这些激素及其他激素，才能具备生育能力。这些激素的浓度偏离最佳值（过低或过高）会导致不孕不育。
硫酸脱氢表雄酮这种激素的浓度在青春期上升，在约18至25岁时达到峰值，随后下降（图4e）。这种激素属于神经类固醇，与记忆有关。有证据表明，这种激素还与心血管系统疾病、糖尿病、帕金森病、阿尔茨海默病等有关。

这些曲线表明，激素浓度会随年龄变化，其变化曲线具有特征性形态，与链式反应中物质浓度的曲线相似。变化陡峭的曲线通常出现在较年轻的年龄阶段，有峰值的曲线通常出现在生育年龄，而激素浓度单调递减或单调递增的曲线则通常出现在老年阶段。总体而言，浓度的急剧变化出现在儿童期和成熟期。老年阶段的变化则更为缓慢。大多数曲线显示，过了生育年龄后，老年阶段的激素浓度会下降。

请注意，上述衰老理论均无法解释生物体内激素及其他生物学重要物质浓度的变化规律。另一方面，生物体内生物学重要调节物质浓度的变化似乎与机体功能发生变化的阶段相关，包括生殖阶段和老年阶段。这证实了机体功能与调节生物体生命活动的生物学重要物质浓度之间存在相关性。当然，生物体内真实的生化反应机制要复杂得多，但这个非常简单的模型展示了生物体衰老的主要趋势。

这一基于化学反应动力学的衰老模型回答了（Hayflick，1996年；Nazarenko 与 Kishkun，2006年）提出的根本问题：

1. 为什么生物体在生命后期的生理功能会逐渐衰退？2. 为什么同一物种内部以及不同物种之间的衰老速度各不相同？3. 为什么某些限制（例如降低食物的热量含量）能够减缓衰老并延长寿命?

1. 根据封闭系统中化学过程动力学理论的一般结论，反应物的浓度会随着反应时间的推移而降低，而最终反应产物的浓度则会升高。显然，同样的规律也适用于

人体和其他生物体内生命过程的调节物质。这些物质的初始浓度在受孕时或生物体出生时确定。随后，调节物质浓度的降低会导致至关重要的激素减少，进而使生物体的生理功能下降。模型展示了生命最后阶段的这一过程。

2. 化学反应的进程取决于该反应的速率常数。生物体内化学反应速率常数的差异，显然由生物体的基因组决定，并且同一物种和不同物种的生物体之间都可能存在差异。证据是，同一物种和不同物种中不同个体的生物体内，激素及其他生物学重要化合物的浓度绝对值存在差异。同一物种内的基因组差异很小。同一物种内的寿命差异也同样很小。不同物种之间的基因组差异可能很大。不同物种的预期寿命也存在显著差异。该模型展示了，仅将某一种调节因子的速率常数降低 30%，就会如何改变生物体的生育年龄和死亡时间。

3. 人为改变代谢率（例如，通过改变食物的热量含量），显然也会影响负责生物体发育的调节因子的化学反应速率。在所展示的模型中，降低物质 F 的反应速率常数这一示例延长了生物体的寿命。

这些结果不应被直接视为向生物体注射某种激素的理由。生物体是一个相当复杂的系统，加入一种或多种激素会造成生物体内失衡，并可能扰乱其正常功能。我们有必要找出生物体生命活动的关键物质和/或调节因子，并通过人工调控这些物质和/或调节因子来改变激素浓度动态。目前，关于人体的研究所积累的结果还不足以据此决定是否引入任何药物或激素来延长预期寿命。然而，目前尚无针对健康人（或动物）一生中生物体内反应动力学的详细研究，这些研究应从出生甚至受孕时便开始。不了解生物体内生化反应的动力学，寻找调控或阻止衰老过程的方法就只能是盲目尝试。我们需要了解生物体内调节因子的动力学、生化过程的动力学，包括调节生物体生命活动的因子（如细胞因子、激素等）的反应规律和反应链。

因此，基于发育调节因子的化学反应动力学所提出的生物体衰老理论，原则上能够解释衰老的动态变化。若从受孕时刻开始，进一步详细研究随年龄增长而发生的生化过程动力学，或许就能调节生化过程，以延长寿命，甚至实现永生。

结论

因此，我们假设，生物体的衰老并非生命预先安排且不可避免的结果，而是多细胞生物体谱系发育的一种路径的结果，这条路径是进化过程中偶然选定的。若果真如此，就有可能调整生物体的生化反应，从而减缓甚至停止衰老过程。

声明
作者声明未获得经济资助，且不存在利益冲突。

参考文献

Afanas'ev, I. (2010). 衰老过程中自由基的信号传导与损伤功能——自由基理论、毒物兴奋效应与TOR. 《衰老与疾病》, 1, 75-88. Bhasin, S., Pencina, M., Jasuja, G.K., Travison, T.G., Coviello, A., Orwoll, E., 等. (2011). 利用液相色谱-串联质谱，在弗雷明汉心脏研究中以社区为基础的健康非肥胖年轻男性样本建立男性睾酮参考范围，并将其应用于三个地理位置不同的队列。《临床内分泌与代谢杂志》. 96 (8), 2430–2439. Bjorksten, J. (1968). 衰老交联理论。《美国老年医学会杂志》, 16, 408-427. Bjorksten, J., & Tenhu, H. (1990). 衰老交联理论——补充证据。《实验老年学》, 25, 91-95. Cornelius, E. (1972). 胸腺切除小鼠淋巴瘤发病率升高——支持衰老免疫学理论的证据。《*Experientia*》, 28, 459. Davidovic, M., Sevo, G., Svorcan, P., Milosevic, D.P., Despotovic, N., Erceg, P. (2010). 老年是"自私者"的特权。《衰老与疾病》, 1. 139-146. Flores, I., Cayuela, M.L., Blasco. M.A. (2005). 端粒酶和端粒长度对表皮干细胞行为的影响。《科学》, 309, 1253-1256. Goldstein, S. (1993). 衰老生物学：着眼于化解定时炸弹。《老年医学》， 48 (9), 76-81. Gerhard, G.S. & Cristofalo, V.J. (1992). 生物老年学的局限。《美国老龄学会杂志》, 16(4), 55-59. Gerschman, R., Gilbert, D.L., Nye, S.W., Dwyer, P., Fenn, W.O. (1954). 氧中毒与X射线辐射：共同的作用机制。《科学》, 119, 623-626. Harman, D. (1956). 衰老：一种基于自由基和辐射化学的理论。《老年学杂志》, 11, 298- 300. Hayflick, L. & Moorhead, P.S. (1961). 人二倍体细胞株的连续培养。Exp细胞研究, 25, 585-621. Hayflick, L. (1996). 我们如何以及为何衰老. Ballantine Books. van Heemst, D. (2010). 胰岛素、胰岛素样生长因子-1与长寿。《衰老与疾病》, 1, 147-157. Herbig, U., Ferreira, M., Condel, L., Carey, D., Sedivy, J.M. (2006). 灵长类动物的细胞衰老。《科学》, 311, 1257. Huang, L., Huang Z., Chen C. (2019). 生理和病理状况下生长激素的节律性分泌：啮齿动物研究的启示。《分子与细胞内分泌学》. 498, 110575.

生命与死亡：动物的代谢率、膜组成和寿命。生理学评论, 87, 1175- 1213. Jin, K. (2010). 现代生物衰老理论。《衰老与疾病》, 1(2), 72-74. Katelnikova, A.E., Trofimets, E.I., Matichin, A.A., Faustova, N.M., Gushchin, Y.A., Makarova, M.N. (2020). 实验雌性小鼠血浆生长抑素浓度及卵巢形态计量学参数的年龄相关变化动态。科学实验动物. 3, 49–56. https://doi.org/10.29296/2618723X-2020-03-07Labcorp. (2021) 总睾酮. (https://www.labcorp.com/tests/004226/testosterone-total).Medbe. (2023) 性腺衰老。绝经机制。https://medber.ru/health/gerontologiya-ili-starenie/starenie-polovykh-zhelez-mekhanizm-klimaksa/Morgentaler, A., Khera, M., Maggi, M., Zitzmann, M. (2014). 评论：哪些人适合接受睾酮治疗？国际专家意见综述。《性医学杂志》, 11 (7), 1636–1645. Morgentaler, A. (2017). 男科学：睾酮参考范围与睾酮缺乏的诊断。《自然评论：泌尿学》. 14 (5), 263–264.Nazarenko, G.I. & Kishkun A.A. (2006). 实验室测量结果的临床评估. 医学. Rollo, C.D. (2010). 衰老与哺乳动物调节三巨头。《衰老与疾病》, 1, 105-138. Rozemuller, A.J., van Gool, W.A., Eikelenboom, P. (2005). 阿尔茨海默病斑块和淀粉样血管病中的神经炎症反应：治疗意义。《中枢神经系统与神经疾病药物靶点》, 4, 223-233. Schneider, E. (1992). 生物衰老理论。《世代》, 16(4), 7-11.Smartlab. (2023). 生长激素。https://smartlab.ua/ru/news_生长激素/Sperling, M.A. (2014). 《儿科内分泌学电子书》。爱思唯尔健康科学. Travison, T.G., Vesper, H.W., Orwoll, E., Wu, F., Kaufman, J.M., Wang, Y., 等. (2017). 美国和欧洲四个队列研究中男性循环睾酮水平的统一参考范围。《临床内分泌与代谢杂志》, 102 (4), 1161–1173. Vorotnikova, S.Yu., Pigarova, E.A., Dzeranova, L.K. (2011). 生长激素的代谢效应。《肥胖与代谢》, 4, 55-59. Wang, C., Nieschlag, E., Swerdloff, R., Behre, H.M., Hellstrom, W.J., Gooren, L.J., Kaufman, J. M., Legros, J.J., Lunenfeld, B., Morales, A., Morley, J.E., Schulman, C., Thompson, I.M., Weidner, W., Wu F.C.W. (2009). 国际男科学会、国际男性健康研究会、欧洲泌尿外科学会、欧洲男科学会和美国男科学会建议：男性迟发性性腺功能减退症的检查、治疗与监测。《国际阳痿研究杂志》, 21 (1), 1–8.