



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114126599 A

(43) 申请公布日 2022. 03. 01

(21) 申请号 202080052117.8

(22) 申请日 2020.06.10

(30) 优先权数据

62/859,623 2019.06.10 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.01.18

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/036974 2020.06.10

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/252005 EN 2020.12.17

(71) 申请人 巴克老龄化研究所

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 B·肯尼迪 G·利思高

A·沙米尔扎迪 C·威利

(74) 专利代理机构 北京市铸成律师事务所

11313

代理人 王珺 段丹辉

(51) Int.Cl.

A61K 31/19 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 21/00 (2006.01)

权利要求书2页 说明书54页

序列表2页 附图23页

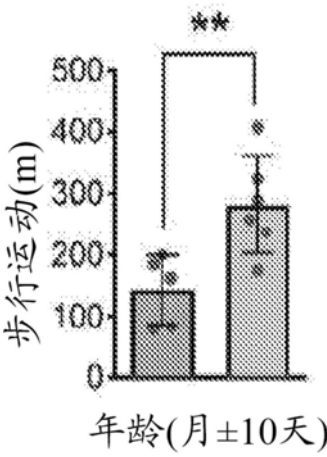
(54) 发明名称

改变衰老相关分泌表型的方法和组合物

(57) 摘要

本文公开了用于改变衰老相关分泌表型 (SASP) 和有关疾病的方法和包含 α -酮戊二酸类化合物 (AKG) 的组合物。

b.



1. 一种改变有需要的受试者中的衰老细胞的衰老相关分泌表型 (SASP) 的方法, 其包括向所述受试者施用包含 α -酮戊二酸类化合物 (AKG) 的组合物, 其中所述AKG是按治疗有效量施用以延迟SASP。

2. 一种改变有需要的受试者中的衰老细胞的衰老相关分泌表型 (SASP) 的方法, 其包括向所述受试者施用包含 α -酮戊二酸类化合物 (AKG) 的组合物, 其中所述AKG是按治疗有效量施用以减少SASP。

3. 一种用于使受试者的毛发再生长的方法, 所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的包含AKG的组合物。

4. 一种用于增加受试者的锻炼耐力的方法, 所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的包含AKG的组合物。

5. 一种用于增加受试者的锻炼效率和/或代谢的方法, 所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的包含AKG的组合物。

6. 一种用于改善受试者的步态的方法, 所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的包含AKG的组合物。

7. 一种用于改善受试者的自主运动的方法, 所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的包含AKG的组合物。

8. 一种用于改善受试者的平衡的方法, 所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的包含AKG的组合物。

9. 一种用于治疗受试者的肌肉衰减征的方法, 所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的包含AKG的组合物。

10. 一种用于增加受试者的胶原合成的方法, 所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的包含AKG的组合物。

11. 如权利要求1至10中任一项所述的方法, 其中改变SASP包括改变至少一种SASP因子的分泌。

12. 如权利要求1至10中任一项所述的方法, 其中改变SASP包括减少至少一种SASP因子的分泌。

13. 如权利要求11或12中任一项所述的方法, 其中所述SASP因子包括白介素 (IL)、趋化因子、炎症因子、生长因子、蛋白酶、细胞外基质组分或其组合。

14. 如权利要求11或12中任一项所述的方法, 其中所述SASP因子包括IL-1 β 、IL-3、IL-6、IL-7、MIP-1 β 、TNF- α 、CCL2、MMP3或其组合。

15. 如权利要求11或12中任一项所述的方法, 其中至少一种衰老标记物包含p16^{INK4a}。

16. 如权利要求11或12中任一项所述的方法, 其中至少一种衰老标记物包含p21^{WAF1}。

17. 如权利要求1至16中任一项所述的方法, 其中改变SASP不影响衰老细胞的形成。

18. 如权利要求1至15中任一项所述的方法, 其中改变SASP不影响衰老细胞的数量。

19. 如权利要求1至18中任一项所述的方法, 其中所述组合物不会杀伤衰老细胞。

20. 如权利要求1至19中任一项所述的方法, 其中所述组合物被每日施用两次。

21. 如权利要求1至20中任一项所述的方法, 其中所述组合物被施用于受试者至少3个月。

22. 如权利要求1至21中任一项所述的方法, 其中所述组合物被配制成经口施用的形

式。

23. 如权利要求22所述的方法,其中所述经口施用的形式是持续释放剂型。

24. 如权利要求1至21中任一项所述的方法,其中所述组合物被配制成药局部施用的形式。

25. 如权利要求1至21中任一项所述的方法,其中所述组合物被配制成药护发产品。

26. 如权利要求1至25中任一项所述的方法,其中所述受试者的血浆AKG水平与对照样本中的血浆AKG水平相比降低了至少6倍,其中所述对照样本是来自比所述受试者年轻至少2岁的对照受试者的血清样本。

27. 如权利要求1至26中任一项所述的方法,其中所述组合物改变所述受试者的DNA甲基化谱。

28. 如权利要求1至27中任一项所述的方法,其中所述组合物基本上由AKG组成。

29. 如权利要求1至28中任一项所述的方法,其中所述AKG是 α -酮戊二酸的盐。

30. 如权利要求1至29中任一项所述的方法,其中所述AKG是AKG的钙盐(Ca-AKG)。

31. 如权利要求30所述的方法,其中Ca-AKG的治疗有效量是至少350mg且不大于2000mg。

32. 如权利要求1至31中任一项所述的方法,其中所述组合物进一步包含维生素A。

33. 如权利要求1至32中任一项所述的方法,其中所述组合物进一步包含维生素D3。

34. 如权利要求1至33中任一项所述的方法,其中所述组合物进一步包含甜味剂。

35. 如权利要求34所述的组合物,其中所述甜味剂是异麦芽酮糖醇。

36. 如权利要求1至35中任一项所述的方法,其中所述组合物进一步包含蜡。

37. 如权利要求36所述的组合物,其中所述蜡是巴西棕榈蜡和/或米糠蜡。

38. 如权利要求1至37中任一项所述的方法,其中所述组合物进一步包含第一润滑剂。

39. 如权利要求38所述的组合物,其中所述第一润滑剂是硬脂酸。

40. 如权利要求1至39中任一项所述的方法,其中所述组合物包括第二润滑剂。

41. 如权利要求40所述的组合物,其中所述第二润滑剂是硬脂酸镁。

42. 如权利要求1至41中任一项所述的方法,其中所述组合物包含助流剂。

43. 如权利要求42所述的组合物,其中所述助流剂是硅石。

44. 如权利要求1至43中任一项所述的方法,其中所述 α -酮戊二酸钙是 α -酮戊二酸钙一水合物。

45. 如权利要求1至44中任一项所述的方法,其中所述组合物包含500mg的 α -酮戊二酸钙一水合物;450mcg棕榈酸视黄酯;并且进一步包含异麦芽酮糖醇、植物蜡(巴西棕榈蜡和/或米糠蜡)、硬脂酸、硬脂酸镁和硅石。

46. 如权利要求1至44中任一项所述的方法,其中所述组合物包含500mg的 α -酮戊二酸钙一水合物;12.5mcg (500IU)的胆钙化醇;并且进一步包含异麦芽酮糖醇、植物蜡(巴西棕榈蜡和/或米糠蜡)、硬脂酸、硬脂酸镁和硅石。

改变衰老相关分泌表型的方法和组合物

背景技术

[0001] 细胞衰老 (senescence) 被视为不可逆的细胞周期停滞机制,其可以起到预防癌症的作用,但目前也已知它在复杂的生物过程诸如发育、组织修复、老化病症和与年龄有关的病症中起作用。随年龄的自然衰退和与老化 (aging) 有关的疾病的药理学治疗和预防给医学界带来了挑战,部分原因是用于该目的的药剂需要严格的特性。老龄化患者群体对生物可利用的无毒且无长期副作用的药物疗法带来了异常高的负担。预防需要对可能有罹患与老化有关的病症风险但未出现症状或症状轻微的患者进行治疗,需要不损害现有健康的剂。对已有年龄有关的疾病的患者的治疗对无毒有很高的要求,以便不会使现有的健康状况恶化。此外,与老化有关的病症的治疗或预防一般可能需要用药剂治疗多年,因此要求此类剂对器官系统没有累积毒性或长期有害作用。

[0002] 因此,需要发现无毒且适合在与年龄有关的病症明显或急性发作之前施用于受试者或用于更长期施用的剂和剂组合。

[0003] 膳食水果和蔬菜中存在的初级和次级代谢物是化学上多样化的药典药品,其符合治疗与老化有关的疾病的标准。由于它们长期存在于人类饮食中,因此这些化合物中很多具有非常低的毒性和众所周知的药代动力学参数。因此,从这些来源中筛选化合物为治疗老化疾患和与老化有关的疾患提供了巨大潜力。

发明内容

[0004] 在一些实施方案中,本文公开了改变有需要的受试者中的衰老细胞的衰老相关分泌表型 (SASP) 的方法,其中该方法包括向受试者施用包含 α -酮基戊二酸类化合物 (α -ketoglutarate, AKG) 的组合物。在一些实施方案中,改变SASP包括改变至少一种、至少两种、至少三种、至少四种或至少五种SASP因子的分泌。在一些实施方案中,改变SASP包括减少至少一种、至少两种、至少三种、至少四种或至少五种SASP因子的分泌。在一些实施方案中,改变SASP包括延迟至少一种、至少两种、至少三种、至少四种或至少五种SASP因子的分泌。在一些实施方案中,改变SASP不包括杀伤或诱导杀伤衰老细胞。在一些实施方案中,改变SASP不包括诱导衰老细胞凋亡。

[0005] 在一些实施方案中,本文公开了治疗受试者的与年龄有关的疾患或与年龄有关的表型的方法,其包括以不诱导杀伤衰老细胞的量向受试者施用改变衰老相关分泌表型 (SASP) 的剂。在一些实施方案中,该量不会诱导衰老细胞凋亡。在一些实施方案中,改变SASP的剂改变至少一种、至少两种、至少三种、至少四种或至少五种SASP因子的分泌。在一些实施方案中,改变分泌包括减少至少一种、至少两种、至少三种、至少四种或至少五种SASP因子的分泌。在一些实施方案中,改变分泌包括延迟至少一种、至少两种、至少三种、至少四种或至少五种SASP因子的分泌。

[0006] 在一些实施方案中,SASP因子包括白介素 (IL)、趋化因子、炎症因子、生长因子、蛋白酶、细胞外基质成分或其组合。

[0007] 在一些实施方案中,组合物进一步延迟或逆转与年龄有关的疾患或与年龄有关的

表型。在一些实施方案中,与年龄有关的疾患或表型包括骨质疏松症、肥胖症、2型糖尿病、黄斑变性或自身免疫疾病。在一些实施方案中,与年龄有关的疾患或表型包括肌肉衰减征。在一些实施方案中,与年龄有关的疾患或表型包括认知受损。在一些实施方案中,与年龄有关的疾患或表型包括干细胞产生减少。在一些实施方案中,组合物进一步增强了成人干细胞功能。在一些实施方案中,与年龄有关的疾患或表型包括炎症增加。在一些实施方案中,与年龄有关的疾患或表型包括与年龄有关的表现遗传变化。在一些实施方案中,表现遗传变化包括DNA甲基化谱的变化。在一些实施方案中,组合物诱导或促进胶原合成。在一些实施方案中,组合物治疗虚弱、延迟虚弱的发作或延迟虚弱的进展。在一些实施方案中,组合物延长健康期和/或减缩发病率和/或有助于维持健康。在一些实施方案中,组合物维持毛发密度、维持毛发色素沉着和/或诱导或促进毛发再生长。在一些实施方案中,组合物改变SASP。在一些实施方案中,组合物改善步态和/或平衡和/或自主运动。在一些实施方案中,组合物改善锻炼耐力和/或提高锻炼效率和代谢。

[0008] 在一些实施方案中,在向受试者施用改变SASP的剂之前,从受试者收集生物样本。在一些实施方案中,在改变SASP的剂被施加于测试生物样本中之前,对对照生物样本和测试生物样本施加衰老刺激,并且测量对照生物样本和测试生物样本中衰老细胞的数量,以评估衰老细胞的杀伤。在一些实施方案中,至少一种、至少两种、至少三种、至少四种或至少五种衰老标记物包括p16^{INK4a}。在一些实施方案中,至少一种、至少两种、至少三种、至少四种或至少五种衰老标记物包括p21^{WAF1}。

[0009] 在一些实施方案中,预筛选了受试者的血浆AKG水平。在一些实施方案中,受试者具有降低的血浆AKG水平。

[0010] 在一些实施方案中,预筛选了受试者的DNA甲基化谱。在一些实施方案中,组合物改变受试者的DNA甲基化谱。在一些实施方案中,受试者的经改变的DNA甲基化谱与比受试者年轻的第二对照受试者相当。

[0011] 在一些实施方案中,改变SASP的剂包含 α -酮基戊二酸类化合物。在一些实施方案中,AKG是AKG的盐。在一些实施方案中,所述盐是AKG的钙盐(Ca-AKG)。

[0012] 在一些实施方案中,组合物基本上由 α -酮基戊二酸类化合物(AKG)组成。在一些实施方案中,组合物中的AKG基本上由AKG的盐组成。在一些实施方案中,组合物中的AKG基本上由AKG的钙盐(Ca-AKG)组成。

[0013] 在一些实施方案中,组合物被施用于受试者以获得治疗有效量的Ca-AKG。在一些实施方案中,组合物包含至少250mg的Ca-AKG。在一些实施方案中,组合物包含至少350mg的Ca-AKG。在一些实施方案中,组合物包含至少500mg的Ca-AKG。在一些实施方案中,治疗有效量的Ca-AKG为至少1000mg。在一些实施方案中,组合物包含约350mg的Ca-AKG至约750mg的Ca-AKG。在一些实施方案中,组合物包含约500mg的Ca-AKG至约750mg的Ca-AKG。在一些实施方案中,组合物包含约500mg的Ca-AKG至约600mg的Ca-AKG。

[0014] 在一些实施方案中,组合物包含维生素。在一些实施方案中,组合物进一步包含维生素A。在一些实施方案中,维生素A的量为100mcg至3000mcg。在一些实施方案中,维生素A的量是从200mcg至1000mcg。在一些实施方案中,维生素A的量为约250mcg。在一些实施方案中,维生素A的量为约450mcg。在一些实施方案中,维生素A的量为约650mcg。在一些实施方案中,维生素A是棕榈酸视黄酯。在一些实施方案中,维生素是维生素D。在一些实施方案中,

维生素D的量是从50IU至3000IU。在一些实施方案中,维生素D的量是从200IU至2000IU。在一些实施方案中,维生素D的量为约250IU。在一些实施方案中,维生素D的量为约500IU。在一些实施方案中,维生素D的量为约750IU。在一些实施方案中,维生素D是胆钙化醇。在一些实施方案中,组合物进一步包含维生素D3。在一些实施方案中,组合物包含约12.5mcg (500IU)的维生素D3。

[0015] 在一些实施方案中,组合物为每日施用两次。在一些实施方案中,组合物为每日施用三次。在一些实施方案中,组合物为每周施用一次。在一些实施方案中,组合物为每月施用一次。在一些实施方案中,组合物被施用于受试者至少3个月。

[0016] 在一些实施方案中,受试者是哺乳动物。在一些实施方案中,受试者是人。在一些实施方案中,哺乳动物是狗。在一些实施方案中,哺乳动物是猫。在一些实施方案中,哺乳动物是家畜。在一些实施方案中,受试者是雄(男)性。在一些实施方案中,受试者是雌(女)性。

[0017] 在一些实施方案中,组合物进一步包含选自由抗粘剂、粘合剂、包衣、着色剂、崩解剂、调味剂、抗氧化剂、甜味剂、助流剂、润滑剂、防腐剂、防腐剂、吸附剂、表面活性剂、媒介物及其组合组成的组的药学上可接受的赋形剂。

[0018] 在一些实施方案中,组合物进一步包含甜味剂。在一些实施方案中,甜味剂是异麦芽酮糖醇(isomalt)。在一些实施方案中,组合物进一步包含蜡。在一些实施方案中,蜡是巴西棕榈蜡和/或米糠蜡。在一些实施方案中,组合物进一步包含一种或多种赋形剂。在一些实施方案中,组合物进一步包含第一润滑剂。在一些实施方案中,第一润滑剂是硬脂酸。在一些实施方案中,组合物包含第二润滑剂。在一些实施方案中,第二润滑剂是硬脂酸镁。在一些实施方案中,组合物包含助流剂。在一些实施方案中,助流剂是硅石。在一些实施方案中, α -酮戊二酸钙是 α -酮戊二酸钙一水合物。

[0019] 在一些实施方案中,本文公开了组合物,其包含:500-550mg或525mg的 α -酮戊二酸钙一水合物、异麦芽酮糖醇、植物蜡(巴西棕榈蜡和/或米糠)、硬脂酸、硬脂酸镁和硅石。

[0020] 本文在一些实施方案中公开了组合物,其包含:500-550mg的 α -酮戊二酸钙一水合物、任选的450mcg棕榈酸视黄酯;并且进一步包含异麦芽酮糖醇、植物蜡(巴西棕榈蜡和/或米糠蜡)、硬脂酸、硬脂酸镁和硅石。

[0021] 本文在一些实施方案中公开了组合物,其包含:500-550mg的 α -酮戊二酸钙一水合物、任选的12.5mcg (500IU)胆钙化醇;并且进一步包含异麦芽酮糖醇、植物蜡(巴西棕榈蜡和/或米糠蜡)、硬脂酸、硬脂酸镁和硅石。

附图说明

[0022] 本发明的新型非显而易知的特征阐述在随附权利要求书中。将通过参考阐述采用了本发明的原理的说明性实施方案的以下详细描述和所附插图(在本文中也称为“图(figure)”和“图(FIG.)”)获得对本发明的特征和优点的更好理解。

[0023] 图1A至图1C显示AKG可延长寿命并降低死亡率。分别绘制了队列1和队列2的治疗后存活率图,其对对照小鼠与在18月龄时开始喂食含有AKG的饮食的小鼠进行了比较。箭头表示治疗开始。图1A示出了合并雌性和雄性小鼠(队列1,n=90)和(队列2,n=94)的存活率曲线。图1B示出了雌性小鼠(队列1,n=45)和(队列2,n=46)的存活率曲线。图1C示出了雄性小鼠(队列1,n=45)和(队列2,n=48)的存活率曲线。存活率曲线比较是使用对数秩

(Long-rank) 检验执行的, Bonferroni $*P < 0.05$ 且 $**P < 0.01$ 。队列1的最大寿命延长是使用 fisher 精确检验统计数据计算, 雌性小鼠的 $*P < 0.05$ 。

[0024] 图2A至图2E显示AKG可保持雄性动物(队列2)的体重。图2A例示了在对照小鼠 ($n=6$) 和AKG喂食 ($n=5$) 小鼠寿命期间的不同时间连续3天测得的摄食量, 19、23和28个月时的箭头显示测量摄食量时的年龄。数据为平均值 $\pm$ s.e.m, 无显著变化(双尾t检验)。图2B和图2D例示了纵向雄性和雌性小鼠体重, n =研究中每个时间点的所有活动物, 数据为平均值 $\pm$ s.e.m。双因素方差分析检验检查包括时间和治疗(AKG)在内的自变量是否影响雄性和雌性小鼠体重。比较显示出了治疗和时间两者对雄性小鼠体重的显著影响(图2B) $***p < 0.0001$ 且 $***p < 0.001$, 以及时间对雌性小鼠体重的影响(图2D) $***p < 0.001$ 。图2C和图2E例示了雄性和雌性小鼠的身体组成, n =研究中的所有活动物, 数据为平均值 $\pm$ s.e.m。

[0025] 图3A至图3D显示AKG治疗延长了健康期并减轻了年龄相关的虚弱。分别绘制了(图3A)雄性和(图3B)雌性小鼠在寿命期间的总FI得分, 将对照小鼠(蓝色)与在第18个月开始喂食含AKG的饮食的小鼠(粉色)进行比较。每个点是处于所指示的特定年龄的一只动物的总得分。数据是每组的平均值 $\pm$ s.e.m。N=在每个测量时间时存活的所有动物, $*P < 0.05$, $**P < 0.01$ (Student t检验)。(图3C)雄性和(图3D)雌性个体虚弱表型比较。数据是该组的平均值 $\pm$ s.e.m, n =在每个测量时间时存活的所有动物。 $*P < 0.05$, $**P < 0.01$, $P < 0.001$, $****P < 0.0001$ (Student t检验)。

[0026] 图4A-图4D显示AKG治疗可防止雌性小鼠年龄相关毛发变色。(图4A、图4C)治疗9个月每个治疗组中小鼠毛皮颜色指数变化的总体评估。对照小鼠 ($n=15$) 和喂食AKG小鼠 ($n=18$), 数据为平均值 $\pm$ s.e.m。 $****P < 0.0001$ 和 $**P < 0.01$ (双尾t检验)。(图4B、图4D)每个点是单只小鼠, 并且连接线将每只小鼠的基线得分与其在治疗9个月后的评分联系起来。老化导致对照小鼠的灰色毛发增多。AKG组小鼠在基线时(18月龄)有更多的灰色毛发, AKG治疗逆转了第一队列小鼠的毛发褪色, 并且阻止了第二队列小鼠的毛发褪色。

[0027] 图5A至图5B显示AKG治疗改善老年小鼠(队列2)的自主运动。(a, b)在动物的中位寿命(28月龄)时测量的自主运动活动和步行自主运动。雌性小鼠对照 ($n=5$) 和喂食AKG小鼠 ($n=6$)。数据为平均值 $\pm$ s.e.m, $*P$ 值=0.014, $**P$ 值=0.00097 (双尾t检验)。

[0028] 图6A至图6L示出了各种心脏功能和运动功能测试的结果。进行了跑台疲劳测试以测量年龄=29月龄的雄性(图6I和图6J)和雌性(图6K和图6L)小鼠的心血管系统和运动功能。N=研究时活着的所有动物。未观察到心脏功能或运动功能的显著损失(双尾t检验)。

[0029] 图7A至图7B示出了AKG治疗引起的发病率减缩。随着动物老化和接近死亡(寿命的百分比更高), 它表现出几种老化表型, 并且处于其最高的多发病风险中, FI是虚弱指数, 31种表型的总得分被视为发病率得分。单独地将(图7A)雌性和(图7B)雄性小鼠的总衰弱得分对它们的寿命百分比绘制成图表。AKG治疗延迟了寿命期间老化表型的发生, 并将两个性别的发病风险减缩到更少的生命天数中。每个点是一只动物的总得分。线是组的平均值 $\pm$ s.e.m。N=在每个时间活着的所有动物。 $**P < 0.01$ (双因素方差分析)。

[0030] 图8A至图8B显示AKG减少了老年小鼠的炎症。图8A是年幼(年龄=18个月, $n=11$)、老年对照和喂食AKG(29月龄, $n=5$)动物的血浆的30种炎性细胞因子和趋化因子的热图。与老年对照相比, 所有细胞因子在AKG治疗组中都显示出降低的总体趋势。图8B举例说明了与年幼小鼠相比老年动物的IL-3、IL-7、TNF- α 和MIB-1B的水平增加, AKG治疗的动物与年幼小

鼠相比时没有显示细胞因子水平的增加。数据是组的平均值 $\pm$ s.e.m。 $*P<0.05$ 和 $**P<0.01$ (Student t检验)。

[0031] 图9A至图9D显示AKG降低了促炎性SASP而不阻止衰老生长停滞。图9A例示了30月龄小鼠的指定组织的qRT-PCR分析。(图9B至图9D) 电离辐射 (IR) 被用于诱导IMR-90成纤维细胞衰老。细胞同时用PBS (对照) 或1mM AKG处理, 并且要么是空白对照 (mock) (0Gy) 要么接受辐照 (10Gy)。所有测定均在辐照后10天进行。(图9B) 针对衰老相关 β -半乳糖苷酶活性 (左图) 或EdU掺入 (右图) 对细胞进行染色。(图9C) 通过ELISA测定的条件培养基中的IL-6水平 (针对细胞数目归一化)。图9D例示了qRT-PCR分析, 其显示出了衰老相关分泌表型 (SASP) 基因的表达 (针对肌动蛋白作归一化)。每个点都是一个独立实验。数据为平均值 $\pm$ s.e.m, $*p<0.05$, $**p<0.01$ 且 $***p<0.001$ (双尾t检验)。

具体实施方式

[0032] 除非另有定义, 本文使用的所有技术和科学术语都具有与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。尽管与本文所述的方法和材料类似或等效的方法和材料可被用于本发明的实践或测试, 但下文描述了合适的方法和材料。此外, 材料、方法和实例仅为说明性的, 并非意图以任何方式对本发明进行限制。

[0033] 术语

[0034] 在某些实施方案中, 与疾病或病症有关的术语“预防 (prevent)”或“预防 (preventing)”可以指在统计样本中相对于未处理的对照样本减少经处理的样本中病症或疾患的发生, 或者相对于未处理的对照样本延迟病症或疾患的一种或多种症状的发作或者降低其严重性的化合物。

[0035] 如本文所用的术语“治疗 (treat)”、“治疗 (treating)”或“治疗 (treatment)”可包括预防性和/或治疗性地减缓、缓和或改善疾病或疾患症状, 改善症状的基础原因, 抑制疾病或疾患 (例如遏制疾病或疾患的发展), 缓解疾病或疾患, 导致疾病或疾患的消退, 减轻由疾病或疾患引起的病状, 或终止疾病或疾患的症状。

[0036] 在某些实施方案中, 与疾病或病症有关的术语“延迟 (delay)”或“延迟 (delaying)”可以指在统计样本中相对于未处理的对照样本延迟或推迟经处理的样本中病症或疾患的发生, 或相对于未处理的对照样本延迟病症或疾患的一种或多种症状的发作或降低其严重性的化合物。

[0037] 如本文所用, “ α -酮戊二酸类化合物”或阿尔法-酮戊二酸类化合物或AKG包括 α -酮戊二酸、 α -酮戊二酸的盐、前述 α -酮戊二酸类化合物的衍生物 (例如, MacKenzie等人 (2007) Mol Cell Biol 27 (9):3282-3289中阐述的衍生物)、前述 α -酮戊二酸类化合物的类似物 (例如, 磷酸酯/盐类似物 (例如, Bunik等人 (2005) Biochemistry 44 (31):10552-61) 中所述那些)、 α -酮戊二酸的酯 (例如, α -酮戊二酸二甲酯和 α -酮戊二酸辛酯) 和各种物种特异性类似物, 例如人 α -酮戊二酸类化合物、猪 α -酮戊二酸类化合物、鼠 α -酮戊二酸类化合物、牛 α -酮戊二酸类化合物等。

[0038] 如本文所用, “受试者”可指哺乳动物。在一些实施方案中, 哺乳动物是人。在一些实施方案中, 哺乳动物是猫。在一些实施方案中, 哺乳动物是狗。在一些实施方案中, 哺乳动物是家畜。在一些实施方案中, 家畜选自由动物牛、绵羊、山羊、猪、家禽和马构成的组。在一

些实施方案中,受试者是雄(男)性。在一些实施方案中,受试者是雌(女)性。在一些实施方案中,人是至少18岁、至少20岁、至少25岁、至少30岁、至少35岁、至少40岁、至少45岁、至少50岁、至少55岁、至少60岁、至少65岁、至少70岁、至少75岁或至少80岁。

[0039] 组合物

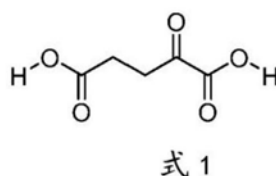
[0040] 本文描述了用于治疗寿命、健康期和与老化有关的疾病的方法和组合物。在一些方面,本文还公开了用于延迟病症发作或延迟病症进展、逆转与年龄有关的表型、延长健康期、减缩发病率以及改变衰老细胞的衰老相关分泌表型(SASP)的方法和组合物。在一些实施方案中,是用于治疗虚弱、用于维持健康和用于毛发再生的方法和组合物。在一些实施方案中,是用于改善步态和平衡的方法和组合物。在一些实施方案中,是用于改善自主运动的方法和组合物。在一些实施方案中,是用于改善锻炼耐力的方法和组合物。在一些实施方案中,是用于改善锻炼效率和代谢的方法和组合物。

[0041] 在某些方面,本公开提供了包含两种或更多种未经FDA批准即可供人类食用或公认安全(GRAS)的化合物(单独称为“活性剂”)的组合物。在一些实施方案中,组合物包含两种或更多种活性剂。在一些实施方案中,组合物包含三种或更多种活性剂。在一些实施方案中,组合物包含四种或更多种活性剂。

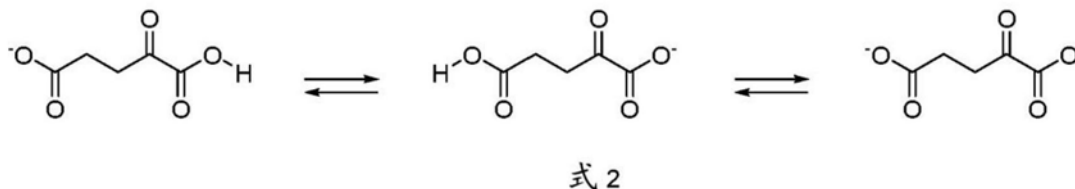
[0042] 活性剂

[0043] α -酮戊二酸类化合物

[0044] 在一些实施方案中,本文公开的组合物包含AKG。阿尔法-酮戊二酸类化合物或 α -酮戊二酸类化合物(式1)也称为2-氧代戊二酸、2-酮戊二酸、2-氧代戊二酸和氧代戊二酸。在生理pH下, α -酮戊二酸类化合物以一种或多种去质子形式,诸如式2所描绘的那些形式存在。 α -酮戊二酸类化合物是真核生物Krebs循环中的中间体,并且是在此类生物体中从异柠檬酸类化合物(在Krebs循环过程中)或L-谷氨酸类化合物(通过丙氨酸转氨酶)生物合成的。 α -酮戊二酸类化合物及其相应的盐两者均可通过从发酵培养物制备(例如参见US 2,776,926)或从密切有关的化合物化学合成而商购获得。



[0045]



[0046] 与其在通过Krebs循环产生能量的作用一致, α -酮戊二酸类化合物是细胞中生物能量学的重要调节剂,并且被认为是ATP合酶亚基 β 的抑制剂和激酶mTOR的间接抑制剂,这是线粒体电子传递链的部分抑制的结果。

[0047] 在一些实施方案中, α -酮戊二酸类化合物是作为游离酸(α -酮戊二酸)提供。在一些实施方案中, α -酮戊二酸类化合物是作为单盐或双盐提供。在其他实施方案中, α -酮戊二酸类化合物是作为单钠盐、二钠盐、单钾盐或二钾盐提供。在更进一步的实施方案中, α -酮

戊二酸类化合物是作为具有在美国FDA橙皮书中描述的其他阳离子的单价或二价盐提供。此类阳离子包括钙、二醇胺、锂、赖氨酸、镁、葡甲胺、乙醇胺、氨丁三醇和锌。在进一步的实施方案中， α -酮戊二酸的盐是作为无水盐、半水合物、一水合物或二水合物提供。

[0048] 在某些方面，本文进一步公开了包含 α -酮戊二酸盐的组合物。在一些实施方案中， α -酮戊二酸类化合物是作为钙盐 (Ca-AKG) 提供。在一些实施方案中， α -酮戊二酸钙可为 α -酮戊二酸钙水合物。在一些实施方案中， α -酮戊二酸钙可为 α -酮戊二酸钙一水合物。在一些实施方案中， α -酮戊二酸钙可为 α -酮戊二酸钙半水合物。在一些实施方案中， α -酮戊二酸钙可为无水 α -酮戊二酸钙。

[0049] 在一些实施方案中，本文公开的组合物包含 α -酮戊二酸的酯。在一些实施方案中， α -酮戊二酸的酯是 α -酮戊二酸的甲酯。在一些实施方案中， α -酮戊二酸的酯是 α -酮戊二酸的二甲酯。在一些实施方案中， α -酮戊二酸的酯是 α -酮戊二酸的乙酯。在一些实施方案中， α -酮戊二酸的酯是 α -酮戊二酸的二乙酯。

[0050] 在一些实施方案中，AKG或Ca-AKG与鱼油组合在一起。在一些实施方案中，AKG或Ca-AKG是与必需氨基酸一起配制，所述必需氨基酸包括L-组氨酸、L-异亮氨酸、L-亮氨酸、L-赖氨酸、L-甲硫氨酸、L-苯丙氨酸、L-苏氨酸或L-缬氨酸。在一些实施方案中，CaAKG或AKG与去甲二氢愈创木酸组合在一起。

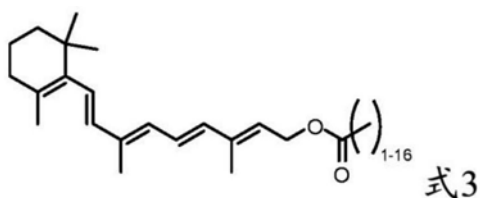
[0051] 维生素A

[0052] 在一些实施方案中，本文公开的组合物包含维生素A。在一些实施方案中，本文公开的组合物包含维生素A与一种或多种本文公开的活性剂 (例如AKG或Ca-AKG、维生素D) 的组合。如本文所公开，维生素A也可以作为视黄酸 (RA)、棕榈酸视黄酯 (RP) 或乙酸视黄酯提供。

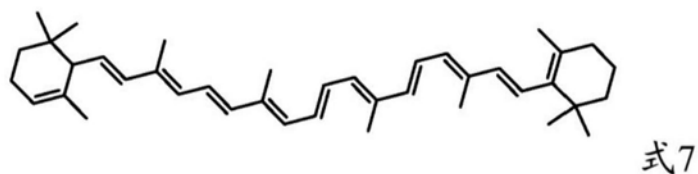
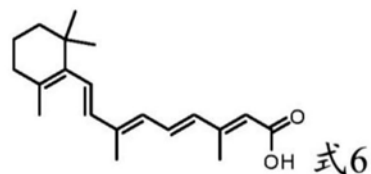
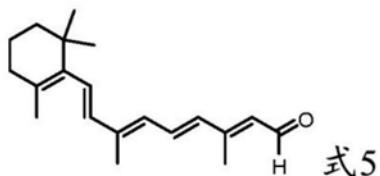
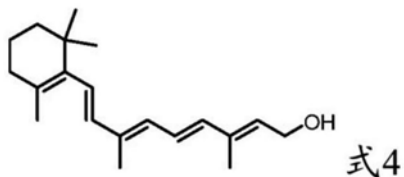
[0053] 维生素A是动物中必不可少的有机营养素，其在细胞内在多种化学形式间转化。这些形式包括视黄醇酯 (式3)、视黄醇 (式4)、视黄醛 (式5) 和视黄酸 (式6)。作为视黄醛，维生素A对眼睛中视紫质的形成至关重要。作为视黄酸，维生素A作为激素样生长因子对上皮细胞和免疫细胞起到重要作用。关于与年龄有关的适应症，目前的研究表明，视黄酸形式的维生素A可激活AMPK并刺激细胞中的葡萄糖摄取 (例如，参见Yun等人, J Biol Chem 283: 33969-33974 (2008))，从而起到抗糖尿病剂的作用。

[0054] 维生素A也以多种维生素A原的形式存在于植物中，这些维生素A原形式在动物中转化为视黄醇。此类形式包括 α -胡萝卜素 (式7)、 β -胡萝卜素 (式8) 和 γ -胡萝卜素 (式9)。由于维生素A的形式多种多样，因此维生素A的营养量是以国际单位 (IU) 进行定义，这与维生素A的化学形式无关。例如，1IU是0.3mg视黄醇的生物等效量，但相当于0.6mg β -胡萝卜素。关于不同形式的维生素A的IU等效量的信息是本领域已知的。

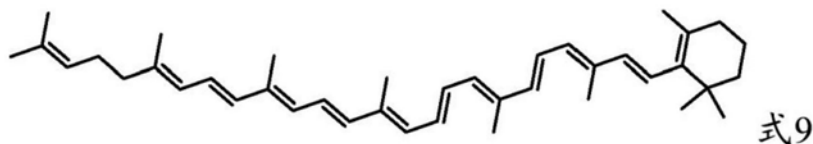
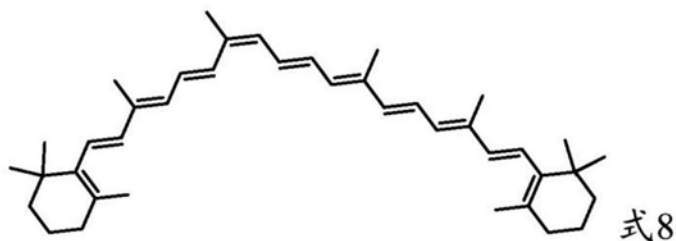
[0055] 在一些实施方案中，维生素A是作为视黄醇酯、视黄醇、视黄醛、视黄酸，或具有如前所述的药学上可接受的阳离子的视黄酸盐提供。在其他实施方案中，维生素A是以式7-9表示的 α -、 β -或 γ -胡萝卜素形式提供。



[0056]



[0057]

[0058] 维生素D

[0059] 在一些实施方案中,本文公开的组合物包含维生素D。在一些实施方案中,本文公开的组合物包含维生素D与一种或多种本文公开的活性剂 (AKG或Ca-AKG、维生素A) 的组合。

[0060] 维生素D可转化为多种形式。在一些实施方案中,维生素D是维生素D₂或麦角钙化醇。在一些实施方案中,维生素D是维生素D₃或胆钙化醇。在一些实施方案中,维生素D是维生素D₄或22-二氢麦角钙化醇。在一些实施方案中,维生素D是维生素D₅或谷钙化醇。在一些实施方案中,维生素D是维生素D₁,或麦角钙化醇与光甾醇的1:1混合物。

[0061] 维生素E

[0062] 在一些实施方案中,本文公开的组合物包含维生素E。在一些实施方案中,本文公开的组合物包含维生素E与一种或多种本文公开的活性剂 (AKG或Ca-AKG、维生素A) 的组合。

[0063] 维生素E可转化为多种形式。在一些实施方案中,维生素E是生育酚。在一些实施方案中,维生素E是 α -生育酚。在一些实施方案中,维生素E是 β -生育酚。在一些实施方案中,维生素E是 γ -生育酚。在一些实施方案中,维生素E是 δ -生育酚。在一些实施方案中,维生素E是生育三烯酚。在一些实施方案中,维生素E是 α -生育三烯酚。在一些实施方案中,维生素E是 β -生育三烯酚。在一些实施方案中,维生素E是 γ -生育三烯酚。在一些实施方案中,维生素E是 δ -生育三烯酚。

[0064] 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NAD)+生物合成前体

[0065] 在一些实施方案中,本文公开的组合物包含NAD+或NADH。在一些实施方案中,组合物包含NAD+的生物合成前体。在一些实施方案中,生物合成前体包括但不限于烟酸、烟酰胺、烟酰胺核苷 (NR) 或烟酰胺单核苷酸 (NMN)。在一些实施方案中,组合物包含烟酸。在一些实施方案中,组合物包含烟酰胺。在一些实施方案中,组合物包含NR。在一些实施方案中,组合物包含NMN。在一些实施方案中,NAD+的生物合成前体不是NMN。在一些实施方案中,组合物不包含NMN。

[0066] 在一些实施方案中,NAD+的生物合成前体与AKG组合在一起。在一些实施方案中,组合物包含AKG和烟酸。在一些实施方案中,组合物包含AKG和烟酰胺。在一些实施方案中,组合物包含AKG和NR。在一些实施方案中,组合物包含AKG和NMN。

[0067] 在一些实施方案中,NAD+的生物合成前体与CaAKG组合在一起。在一些实施方案中,组合物包含CaAKG和烟酸。在一些实施方案中,组合物包含CaAKG和烟酰胺。在一些实施方案中,组合物包含CaAKG和NR。在一些实施方案中,组合物包含CaAKG和NMN。

[0068] 在一些实施方案中,组合物包含与AKG在一起的NAD+或NADH。在一些实施方案中,组合物包含与CaAKG在一起的NAD+或NADH。

[0069] 在一些实施方案中,NAD+的生物合成前体与AKG和紫檀芪组合在一起。在一些实施方案中,组合物包含AKG、烟酸或和紫檀芪。在一些实施方案中,组合物包含AKG、烟酰胺和紫檀芪。在一些实施方案中,组合物包含AKG、NR和紫檀芪。在一些实施方案中,组合物包含AKG、NMN和紫檀芪。

[0070] 在一些实施方案中,NAD+的生物合成前体与CaAKG和紫檀芪组合在一起。在一些实施方案中,组合物包含CaAKG、烟酸和紫檀芪。在一些实施方案中,组合物包含CaAKG、烟酰胺和紫檀芪。在一些实施方案中,组合物包含CaAKG、NR和紫檀芪。在一些实施方案中,组合物包含CaAKG、NMN和紫檀芪。

[0071] 在一些实施方案中,组合物包含与AKG和紫檀芪在一起的NAD+或NADH。在一些实施方案中,组合物包含与CaAKG和紫檀芪在一起的NAD+或NADH。

[0072] 线粒体靶向化合物

[0073] 在一些实施方案中,本文公开的组合物包含靶向线粒体的化合物。在一些实施方案中,靶向线粒体的化合物包括但不限于 α -硫辛酸、L-肉碱、辅酶Q10 (CoQ10 (泛醌)、维生素E、维生素C (抗坏血酸)、泛酸 (维生素B5) 或虾青素。在一些实施方案中,维生素E是 α -生育酚乙酸酯。

[0074] 在一些实施方案中,靶向线粒体的化合物是 α -硫辛酸。在一些实施方案中,靶向线粒体的化合物是L-肉碱。在一些实施方案中,靶向线粒体的化合物是辅酶Q10 (CoQ10 (泛醌))。在一些实施方案中,靶向线粒体的化合物是维生素E。在一些实施方案中,靶向线粒体的化合物是维生素C。在一些实施方案中,靶向线粒体的化合物是泛酸。在一些实施方案中,靶向线粒体的化合物是虾青素。

[0075] 在一些实施方案中,靶向线粒体的化合物与AKG组合在一起。在一些实施方案中,组合物包含AKG和 α -硫辛酸。在一些实施方案中,组合物包含AKG和L-肉碱。在一些实施方案中,组合物包含AKG和辅酶Q10。在一些实施方案中,组合物包含AKG和维生素E。在一些实施方案中,组合物包含AKG和维生素C。在一些实施方案中,组合物包含AKG和泛酸。在一些实施方案中,组合物包含AKG和虾青素。

[0076] 在一些实施方案中,靶向线粒体的化合物与CaAKG组合在一起。在一些实施方案中,组合物包含CaAKG和 α -硫辛酸。在一些实施方案中,组合物包含CaAKG和L-肉碱。在一些实施方案中,组合物包含CaAKG和辅酶Q10。在一些实施方案中,组合物包含CaAKG和维生素E。在一些实施方案中,组合物包含CaAKG和维生素C。在一些实施方案中,组合物包含CaAKG和泛酸。在一些实施方案中,组合物包含CaAKG和虾青素。

[0077] 支链氨基酸

[0078] 在一些实施方案中,本文公开的组合物包含支链氨基酸。在一些实施方案中,支链氨基酸是但不限于L-亮氨酸、L-异亮氨酸或L-缬氨酸。在一些实施方案中,支链氨基酸是L-亮氨酸。在一些实施方案中,支链氨基酸是L-异亮氨酸。在一些实施方案中,支链氨基酸是L-缬氨酸。

[0079] 在一些实施方案中,支链氨基酸与AKG组合在一起。在一些实施方案中,组合物包含AKG和L-亮氨酸。在一些实施方案中,组合物包含AKG和L-异亮氨酸。在一些实施方案中,组合物包含AKG和L-缬氨酸。

[0080] 在一些实施方案中,支链氨基酸与CaAKG组合在一起。在一些实施方案中,组合物包含CaAKG和L-亮氨酸。在一些实施方案中,组合物包含CaAKG和L-异亮氨酸。在一些实施方案中,组合物包含CaAKG和L-缬氨酸。

[0081] α -酮酸

[0082] 在一些实施方案中,本文公开的组合物包含 α -酮酸。在一些实施方案中, α -酮酸包括但不限于3-甲基-2-氧代丁酸类化合物、3-甲基-2-氧代戊酸类化合物,或4-甲基-2-氧代戊酸类化合物(α -酮异己酸)。在一些实施方案中, α -酮酸是3-甲基-2-氧代丁酸类化合物。在一些实施方案中, α -酮酸是3-甲基-2-氧代戊酸类化合物。在一些实施方案中, α -酮酸是4-甲基-2-氧代戊酸类化合物。应当理解,如本文所述, α -酮酸是AKG的类似物。

[0083] 在一些实施方案中, α -酮酸与AKG组合在一起。在一些实施方案中,组合物包含AKG和3-甲基-2-氧代丁酸类化合物。在一些实施方案中,组合物包含AKG和3-甲基-2-氧代戊酸类化合物。在一些实施方案中,组合物包含AKG和4-甲基-2-氧代戊酸类化合物(α -酮异己酸)。在一些实施方案中, α -酮酸与CaAKG组合在一起。在一些实施方案中,组合物包含CaAKG和3-甲基-2-氧代丁酸类化合物。在一些实施方案中,组合物包含CaAKG和3-甲基-2-氧代戊酸类化合物。在一些实施方案中,组合物包含CaAKG和4-甲基-2-氧代戊酸类化合物(α -酮异己酸)。

[0084] β-羟基酸

[0085] 在一些实施方案中,本文公开的组合物包含β-羟基酸。在一些实施方案中,β-羟基酸是β-羟基-β-甲基丁酸类化合物。在一些实施方案中,β-羟基酸与AKG组合在一起。在一些实施方案中,组合物包含AKG和β-羟基-β-甲基丁酸类化合物。在一些实施方案中,β-羟基酸与CaAKG组合在一起。在一些实施方案中,组合物包含CaAKG和β-羟基-β-甲基丁酸类化合物。

[0086] 酪氨酸激酶抑制剂

[0087] 在一些实施方案中,本文公开的组合物包含酪氨酸激酶抑制剂。在一些实施方案中,酪氨酸激酶抑制剂包括但不限于白皮杉醇、厄洛替尼、吉非替尼、索拉非尼、舒尼替尼、染料木黄酮、姜黄素、鼠尾草酚、熊果酸、黄豆苷元、木犀草素、槲皮素或衰老细胞清除剂(senolytic agent)。在一些实施方案中,酪氨酸激酶抑制剂是白皮杉醇。在一些实施方案中,酪氨酸激酶抑制剂是厄洛替尼。在一些实施方案中,酪氨酸激酶抑制剂是吉非替尼。在一些实施方案中,酪氨酸激酶抑制剂是索拉非尼。在一些实施方案中,酪氨酸激酶抑制剂是舒尼替尼。在一些实施方案中,酪氨酸激酶抑制剂是染料木黄酮。在一些实施方案中,酪氨酸激酶抑制剂是姜黄素。在一些实施方案中,酪氨酸激酶抑制剂是鼠尾草酚。在一些实施方案中,酪氨酸激酶抑制剂是熊果酸。在一些实施方案中,酪氨酸激酶抑制剂是黄豆苷元。在一些实施方案中,酪氨酸激酶抑制剂是木犀草素。在一些实施方案中,酪氨酸激酶抑制剂是槲皮素。在一些实施方案中,酪氨酸激酶抑制剂是衰老细胞清除剂。

[0088] 在一些实施方案中,酪氨酸激酶抑制剂与AKG组合在一起。在一些实施方案中,组合物包含AKG和白皮杉醇。在一些实施方案中,组合物包含AKG和厄洛替尼。在一些实施方案中,组合物包含AKG和吉非替尼。在一些实施方案中,组合物包含AKG和索拉非尼。在一些实施方案中,组合物包含AKG和舒尼替尼。在一些实施方案中,组合物包含AKG和染料木黄酮。在一些实施方案中,组合物包含AKG和姜黄素。在一些实施方案中,组合物包含AKG和鼠尾草酚。在一些实施方案中,组合物包含AKG和熊果酸。在一些实施方案中,组合物包含AKG和黄豆苷元。在一些实施方案中,组合物包含AKG和木犀草素。在一些实施方案中,组合物包含AKG和槲皮素。在一些实施方案中,组合物包含AKG和衰老细胞清除剂。

[0089] 在一些实施方案中,酪氨酸激酶抑制剂与CaAKG组合在一起。在一些实施方案中,组合物包含CaAKG和白皮杉醇。在一些实施方案中,组合物包含CaAKG和厄洛替尼。在一些实施方案中,组合物包含CaAKG和吉非替尼。在一些实施方案中,组合物包含CaAKG和索拉非尼。在一些实施方案中,组合物包含CaAKG和舒尼替尼。在一些实施方案中,组合物包含CaAKG和染料木黄酮。在一些实施方案中,组合物包含CaAKG和姜黄素。在一些实施方案中,组合物包含CaAKG和鼠尾草酚。在一些实施方案中,组合物包含CaAKG和熊果酸。在一些实施方案中,组合物包含CaAKG和黄豆苷元。在一些实施方案中,组合物包含CaAKG和木犀草素。在一些实施方案中,组合物包含CaAKG和槲皮素。在一些实施方案中,组合物包含CaAKG和衰老细胞清除剂。

[0090] 在一些实施方案中,本文公开的组合物包含衰老细胞清除剂。衰老细胞清除剂是选择性诱导衰老细胞而非非衰老细胞凋亡的剂。在一些实施方案中,衰老细胞清除剂是槲皮素。在一些实施方案中,衰老细胞清除剂是达沙替尼。在一些实施方案中,衰老细胞清除剂是青蒿素。在一些实施方案中,衰老细胞清除剂是漆黄素。

[0091] 在一些实施方案中,衰老细胞清除剂与AKG组合在一起。在一些实施方案中,衰老细胞清除剂与CaAKG组合在一起。在一些实施方案中,组合物包含槲皮素和AKG。在一些实施方案中,组合物包含槲皮素和CaAKG。在一些实施方案中,组合物包含达沙替尼和AKG。在一些实施方案中,组合物包含达沙替尼和CaAKG。在一些实施方案中,组合物包含达沙替尼和槲皮素。在一些实施方案中,组合物包含达沙替尼、槲皮素和AKG。在一些实施方案中,组合物包含达沙替尼、槲皮素和CaAKG。在一些实施方案中,组合物包含青蒿素和AKG。在一些实施方案中,组合物包含青蒿素和CaAKG。在一些实施方案中,组合物包含漆黄素和AKG。在一些实施方案中,组合物包含漆黄素和CaAKG。

[0092] 其他活性剂

[0093] 在一些实施方案中,本文公开的组合物包含D-β-羟丁酸类化合物。在一些实施方案中,组合物包含D-β-羟丁酸类化合物和AKG。在一些实施方案中,组合物包含D-β-羟丁酸类化合物和CaAKG。

[0094] 在一些实施方案中,本文公开的组合物包含α-酮丁酸类化合物。在一些实施方案中,组合物包含α-酮丁酸类化合物和AKG。在一些实施方案中,组合物包含α-酮丁酸类化合物和CaAKG。在一些实施方案中,组合物包含D-β-羟丁酸类化合物、α-酮丁酸类化合物和AKG。在一些实施方案中,组合物包含D-β-羟丁酸类化合物、α-酮丁酸类化合物和CaAKG。

[0095] 在一些实施方案中,组合物包含麦角硫因。在一些实施方案中,组合物包含麦角硫因和AKG。在一些实施方案中,组合物包含麦角硫因和CaAKG。

[0096] 使用方法

[0097] 虚弱

[0098] 在一方面,本公开提供了使用本文所述的活性剂或其组合物治疗虚弱、延迟其发作或延迟其进展的方法。术语“虚弱”是指由于多种生理系统下降导致储备和对应激源的耐受性下降的生物学综合征。患有虚弱的受试者具有提高的由对其一个或多个生理系统造成压力的事件引起的不良健康结局的可能性。在人类中,虚弱经常通过非特异性症状、跌倒、谵妄、波动性残疾或其组合表现出来。非特异性症状包括极度疲劳、不明原因的体重损失和频繁感染。跌倒包括热跌倒(轻微疾病使姿势平衡降低至低于维持稳定的阈值)或自发性跌倒(视力、平衡和力量下降导致重要姿势系统下降)。谵妄是指波动性意识模糊和意识受损。波动性残疾是指患者独立运作能力的日常不稳定。

[0099] 各种用于虚弱的临床评分和评估系统是本领域技术人员已知并且适用于评估治疗对虚弱的影响。在一些实施方案中,使用70项CSHA衰弱指数(参见,例如Theou等人,Age Ageing 42:614-619 (2013))评估人的衰弱。如何使用该指数的简要说明如下:

[0100] 评价包括当前疾病的存在和/或严重程度、日常生活能力以及来自临床和神经学检查的体征的项目(参见下表1中的项目)。每个缺陷都被二分或三分并被映射到0-1区间(即单个项目的得分为0、0.33、0.50、0.67或1.0),其代表问题的发生和严重程度。对于每个人,构建了70维向量,使得有5项缺陷的人的得分为 $5/70=0.071$ 。

[0101] 表1:用于构建虚弱指数的指标(measures)清单

[0102]

自评健康	长期病患	活动受限
最近 12 个月住院	心脏病发作	高血压
高血胆固醇	中风或脑血管疾病	糖尿病或高血糖
慢性肺病	哮喘	关节炎
骨质疏松症	癌症	胃或十二指肠溃疡
帕金森病	白内障	髌部或股骨骨折
任何关节疼痛	心脏病或心绞痛	气喘吁吁
持续咳嗽	腿肿胀	睡眠问题
跌倒	害怕跌倒	头晕
胃或肠道问题	失禁	假牙
咬硬食物	视力	听力
步行 100 米	坐立大约两小时	久坐后从椅子上站起
爬几段楼梯	弯腰、跪下或蹲下	手臂达到或伸到肩部平位 (shoulder level) 以上
拉或推大型物体	提或携带超过 10 磅 / 5 千克的重物	从桌子上捡起一枚小硬币
穿衣	走过一个房间	洗澡或淋浴
进食	上床或下床	如厕
使用地图找出如何出行	准备一顿热餐	购买杂货
打电话	服药	在房子或花园附近工作

[0103]

管理钱财	剧烈活动	中等活动
方向感 (Orientation)	数学表现	语言流畅度得分
延迟回忆测试	沮丧	悲观
自杀倾向	睡眠	兴趣
食欲	疲劳	注意力

[0104] 关于CSHA虚弱指数的应用(例如单项指标的得分的计算)的进一步详细信息可见该领域的其他出版物,例如在Searle等人(A standard procedure for creating a frailty index.BMC Geriatrics 8:24(2008))中。将CSHA虚弱指数用于人类的实例可见实施例4,其中描述了选择虚弱前个体用于治疗 and 评估虚弱的药物治疗。

[0105] 在其他实施方案中,评价了非人类动物诸如小鼠的虚弱。公认的小鼠虚弱体征与人类中的许多体征相符,并且涉及代谢(例如体温、体重)、外皮(例如脱发、毛皮颜色损失、

皮炎、胡须脱落、理毛行为)、身体/肌肉骨骼(例如肿瘤、腹部膨胀、脊柱后凸、尾部僵硬、步态障碍、震颤、前肢握力下降、身体状况/肌萎缩/肥胖)、前庭耳蜗/听觉(例如前庭紊乱/听力损失)、眼/鼻(例如白内障、角膜混浊、眼分泌物、小眼障碍(microphthalmia)、视力损失、恫吓反射增加、鼻分泌物)、消化/泌尿生殖器(例如咬合不正、直肠脱垂、阴道/子宫/阴茎脱垂、腹泻)、呼吸(例如呼吸率或深度异常)和不适症状(例如小鼠面部疼痛表情量表增加、竖毛)。

[0106] 在一些实施方案中,如例如Whitehead等人(J Gerontol A Biol Sci Med Sci 69:621-632 (2014))中所述,通过涵盖上述31个示例表型的31项临床虚弱指数评估小鼠的虚弱。每2至3个月在大约相同的时间进行临床检查,其涉及通过腹部红外线测量体重和表面温度,然后进行临床检查以评估31种虚弱表型。每个缺陷的严重性都按量表进行评定,0表示没有缺陷体征,0.5表示轻度缺陷,1表示重度缺陷。根据得分与平均值相差多少个标准偏差(1是 $>3SD$)以基于与年轻成年动物参考值的标准偏差数的介于0到1之间的分位数(0.25、0.5、0.75和1.0)对体重(g)和体表温度($^{\circ}C$)的缺陷进行评分。每个参数的得分总和产生最终的31项虚弱指数,可以根据标准统计技术在单个小鼠之间对该31项虚弱指数进行比较以评估虚弱。

[0107] 在一些实施方案中,如例如Whitehead等人(J Gerontol A Biol Sci Med Sci 69:621-632 (2014))和Parks等人(J Gerontol A Biol Sci Med Sci.67:217-227 (2012))所述,通过简化的八项功能虚弱指数评估小鼠的虚弱。在该方法中,评估了7个基于小鼠受试者旷场行为的表现参数:1) 10分钟移动的总距离;2) 在两次不活动之间移动的最大距离;3) 移动的总持续时间(秒);4) 移动花费的总时间的百分比;5) 移动单位距离的方向变化,其被称为曲折前行(度/cm;从 0° 到 180°);6) 超过10分钟的平均移动速度(cm/s);以及7) 喂食频率(发生次数/10min)。此外,评估了第八个非移动参数重量。每天在上午10点至中午之间进行旷场评估。称量小鼠重量,并在旷场活动场所用自动视频跟踪软件记录活动10分钟。用模拟-数字转换器将视频数字化,并使用视频跟踪分析软件进行分析,以获得用于创建八项虚弱指数的参数值。计算这些参数中每个参数的平均值和标准差,并根据得分与平均值相差多少个标准差(1是 $>3SD$)给该平均值和标准差分配介于0和1之间的得分分位数(0.25、0.5、0.75和1.0)。将参数相加并除以8以获得小鼠受试者的介于0到1之间的虚弱指数得分。得分越高,对应的小鼠的身体就越虚弱。

[0108] 在一些实施方案中,本公开提供了使用本文所公开的组合物治疗有需要的受试者的虚弱、延迟其虚弱发作或延迟其虚弱进展的方法。在一些方面,用于治疗虚弱、延迟虚弱发作或延迟虚弱进展的组合物包含两种或更多种活性剂。

[0109] 在一些实施方案中,用于治疗有需要的受试者的虚弱、延迟其虚弱发作或延迟其虚弱进展的组合物包含 α -酮戊二酸类化合物(AKG)。在一些实施方案中,用于治疗有需要的受试者的虚弱、延迟其虚弱发作或延迟其虚弱进展的组合物基本上由 α -酮戊二酸类化合物(AKG)组成。

[0110] 在一些实施方案中,用于治疗有需要的受试者的虚弱、延迟其虚弱发作或延迟其虚弱进展的组合物包含NAD⁺的生物合成前体和AKG。在一些实施方案中,用于治疗有需要的受试者的虚弱、延迟其虚弱发作或延迟其虚弱进展的组合物包含NAD⁺的生物合成前体和Ca-AKG。

[0111] 在一些实施方案中,用于治疗有需要的受试者的虚弱、延迟其虚弱发作或延迟其虚弱进展的组合物包含NAD⁺的生物合成前体、AKG和紫檀芪。

[0112] 在一些实施方案中,用于治疗有需要的受试者的虚弱、延迟其虚弱发作或延迟其虚弱进展的组合物包含 α -酮戊二酸盐。在一些实施方案中,用于治疗有需要的受试者的虚弱、延迟其虚弱发作或延迟其虚弱进展的组合物基本上由 α -酮戊二酸盐组成。

[0113] 在一些实施方案中,用于治疗有需要的受试者的虚弱、延迟其虚弱发作或延迟其虚弱进展的组合物包含 α -酮戊二酸的酯。

[0114] 在一些实施方案中,用于治疗有需要的受试者的虚弱、延迟其虚弱发作或延迟其虚弱进展的组合物包含维生素A。在一些实施方案中,组合物包含维生素A和Ca-AKG。在一些实施方案中,用于治疗有需要的受试者的虚弱、延迟其虚弱发作或延迟其虚弱进展的组合物包含维生素D。在一些实施方案中,组合物包含维生素D和Ca-AKG。在一些实施方案中,用于治疗有需要的受试者的虚弱、延迟其虚弱发作或延迟其虚弱进展的组合物包含维生素E。在一些实施方案中,组合物包含维生素E和Ca-AKG。

[0115] 在一些实施方案中,用于治疗有需要的受试者的虚弱、延迟其虚弱发作或延迟其虚弱进展的组合物包含靶向线粒体的化合物。

[0116] 在一些实施方案中,用于治疗有需要的受试者的虚弱、延迟其虚弱发作或延迟其虚弱进展的组合物包含支链氨基酸。

[0117] 在一些实施方案中,用于治疗有需要的受试者的虚弱、延迟其虚弱发作或延迟其虚弱进展的组合物包含 α -酮酸。在一些实施方案中,用于治疗有需要的受试者的虚弱、延迟其虚弱发作或延迟其虚弱进展的组合物包含 β -羟基酸。

[0118] 在一些实施方案中,用于治疗有需要的受试者的虚弱、延迟其虚弱发作或延迟其虚弱进展的组合物包含酪氨酸激酶抑制剂。

[0119] 在一些实施方案中,用于治疗有需要的受试者的虚弱、延迟其虚弱发作或延迟其虚弱进展的组合物包含衰老细胞清除剂。在一些实施方案中,衰老细胞清除剂与AKG组合在一起。在一些实施方案中,衰老细胞清除剂与CaAKG组合在一起。

[0120] 健康期

[0121] 在一方面,本公开提供了使用本文所公开的活性剂或其组合物来延长健康期的治疗方法。健康期是指个人满足一项或多项选定的健康指标的时间段。健康期的增加是指根据此类指标的健康期与对照群体的健康期相比的延长。为评估健康期而在人群中进行评价的选定健康指标的实例包括一种或多种与年龄有关的表型,诸如能量学/代谢(例如胰岛素升高、胰岛素抵抗、空腹血糖升高+GTT、Hb A1c升高、脂联素、DEXA/腹部肥胖升高、IGF-I增加、T3降低、低密度脂蛋白升高、高密度脂蛋白降低、甘油三酯升高)、骨骼肌肉功能(例如手握力降低、活动能力降低)、心肺功能(例如最大V_{O2}降低、血压升高、脉搏波速度降低、内膜中层厚度、左心室舒张功能降低、左心室舒张压升高)、炎症和免疫功能(例如淋巴细胞数量减少、淋巴细胞/髓系细胞比率降低、CRP升高、IL-6升高、TNF- α 升高)、感觉功能(例如视力下降、神经传导速度下降)、认知(例如认知功能测试如MMSE/AMTS/GPAC得分下降、通过fMRI测定的活动受损)、细胞衰老(例如毛发灰白)和病理学(例如肾脏、心脏、肺、乳腺或前列腺组织评估,以评估与年龄有关的组织肥大或发育不良)。

[0122] 用于评估寿命延长或健康期干预措施的非人类动物的实例包括秀丽隐杆线虫

(*C.elegans*)、黑腹果蝇 (*D.melanogaster*) 和小家鼠 (*M.musculus*)。黑腹果蝇 (*D.melanogaster*) 或小家鼠 (*M.musculus*) 在评估寿命或健康期干预措施方面的运用可在例如Bauer等人 (Proc Natl Acad Sci U S A.101:12980-5 (2004)) 和Selman等人 (FASEB J 22:807-18 (2008)) 中找到。

[0123] 在一些实施方案中,本公开提供了使用本文所公开的组合物延长健康期的方法。在一些方面,组合物包含两种或更多种本文所描述的活性剂。

[0124] 在一些实施方案中,用于延长有需要的受试者的健康期的组合物包含 α -酮戊二酸类化合物 (AKG)。在一些实施方案中,用于延长有需要的受试者的健康期的组合物基本上由 α -酮戊二酸类化合物 (AKG) 组成。

[0125] 在一些实施方案中,用于延长有需要的受试者的健康期的组合物包含NAD⁺的生物合成前体和AKG。在一些实施方案中,用于延长有需要的受试者的健康期的组合物包含NAD⁺的生物合成前体和Ca-AKG。

[0126] 在一些实施方案中,用于延长有需要的受试者的健康期的组合物包含NAD⁺的生物合成前体、AKG和紫檀芪。

[0127] 在一些实施方案中,用于延长有需要的受试者的健康期的组合物包含 α -酮戊二酸盐。在一些实施方案中,用于延长有需要的受试者的健康期的组合物基本上由 α -酮戊二酸盐组成。

[0128] 在一些实施方案中,用于延长有需要的受试者的健康期的组合物包含 α -酮戊二酸的酯。

[0129] 在一些实施方案中,用于延长有需要的受试者的健康期的组合物包含维生素A。在一些实施方案中,组合物包含维生素A和Ca-AKG。在一些实施方案中,用于延长有需要的受试者的健康期的组合物包含维生素D。在一些实施方案中,组合物包含维生素D和Ca-AKG。在一些实施方案中,用于延长有需要的受试者的健康期的组合物包含维生素E。在一些实施方案中,组合物包含维生素E和Ca-AKG。

[0130] 在一些实施方案中,用于延长有需要的受试者的健康期的组合物包含靶向线粒体的化合物。

[0131] 在一些实施方案中,用于延长有需要的受试者的健康期的组合物包含支链氨基酸。

[0132] 在一些实施方案中,用于延长有需要的受试者的健康期的组合物包含 α -酮酸。在一些实施方案中,用于延长有需要的受试者的健康期的组合物包含 β -羟基酸。

[0133] 在一些实施方案中,用于延长有需要的受试者的健康期的组合物包含酪氨酸激酶抑制剂。

[0134] 在一些实施方案中,用于延长有需要的受试者的健康期的组合物包含衰老细胞清除剂。在一些实施方案中,衰老细胞清除剂与AKG组合在一起。在一些实施方案中,衰老细胞清除剂与CaAKG组合在一起。

[0135] 发病率减缩

[0136] 在一方面,本公开提供了使用本文所描述的活性剂或其组合物来减缩发病率的方法。如果首次出现老化表现和慢性疾病症状的年龄比期望寿命增长得更快速,则发生发病率减缩。当发病标记物(例如首次心脏病发作、肺气肿引起的首次呼吸困难、骨关节炎引起

的首次残疾、一定程度的首次记忆损失)的平均发作年龄比来自同龄的期望寿命增长得更快速时,则该标记物与生命终结之间的时间缩短。这不成比例地增加了寿命的健康年数,并引人注目地降低了医疗保健的末期成本。

[0137] 在一方面,本公开提供了使用本文所描述的活性剂或其组合物来减缩发病率的方法。在一些方面,组合物包含两种或更多种如本文所述的活性剂。

[0138] 在一些实施方案中,用于减缩有需要的受试者的发病率的组合物包含 α -酮戊二酸类化合物(AKG)。在一些实施方案中,用于减缩有需要的受试者的发病率的组合物基本上由 α -酮戊二酸类化合物(AKG)组成。

[0139] 在一些实施方案中,用于减缩有需要的受试者的发病率的组合物包含NAD⁺的生物合成前体和AKG。在一些实施方案中,用于减缩有需要的受试者的发病率的组合物包含NAD⁺的生物合成前体和Ca-AKG。

[0140] 在一些实施方案中,用于减缩有需要的受试者的发病率的组合物包含NAD⁺的生物合成前体、AKG和紫檀芪。

[0141] 在一些实施方案中,用于减缩有需要的受试者的发病率的组合物包含 α -酮戊二酸盐。在一些实施方案中,用于减缩有需要的受试者的发病率的组合物基本上由 α -酮戊二酸盐组成。

[0142] 在一些实施方案中,用于减缩有需要的受试者的发病率的组合物包含 α -酮戊二酸的酯。

[0143] 在一些实施方案中,用于减缩有需要的受试者的发病率的组合物包含维生素A。在一些实施方案中,组合物包含维生素A和Ca-AKG。在一些实施方案中,用于减缩有需要的受试者的发病率的组合物包含维生素D。在一些实施方案中,组合物包含维生素D和Ca-AKG。在一些实施方案中,用于减缩有需要的受试者的发病率的组合物包含维生素E。在一些实施方案中,组合物包含维生素E和Ca-AKG。

[0144] 在一些实施方案中,用于减缩有需要的受试者的发病率的组合物包含靶向线粒体的化合物。

[0145] 在一些实施方案中,用于减缩有需要的受试者的发病率的组合物包含支链氨基酸。

[0146] 在一些实施方案中,用于减缩有需要的受试者的发病率的组合物包含 α -酮酸。在一些实施方案中,用于减缩有需要的受试者的发病率的组合物包含 β -羟基酸。

[0147] 在一些实施方案中,用于减缩有需要的受试者的发病率的组合物包含酪氨酸激酶抑制剂。

[0148] 在一些实施方案中,用于减缩有需要的受试者的发病率的组合物包含衰老细胞清除剂。在一些实施方案中,衰老细胞清除剂与AKG组合在一起。在一些实施方案中,衰老细胞清除剂与CaAKG组合在一起。

[0149] 帮助维持健康的方法

[0150] 在一方面,本公开提供了使用本文所述的活性剂或其组合物来帮助维持健康的方法。在一些实施方案中,帮助维持健康包括帮助维持健康的代谢。在一些实施方案中,帮助维持健康的代谢包括帮助维持健康的体温。在一些实施方案中,帮助维持健康的代谢包括帮助维持健康的体重。

[0151] 在一些实施方案中,帮助维持健康包括帮助维持健康的肌肉骨骼系统。在一些实施方案中,帮助维持健康的肌肉骨骼系统包括帮助维持握力。在一些实施方案中,帮助维持健康的肌肉骨骼系统包括帮助维持正常的脊柱曲度。在一些实施方案中,帮助维持健康的肌肉骨骼系统包括帮助维持正常步态。在一些实施方案中,帮助维持健康的肌肉骨骼系统包括帮助维持正常肌肉质量。

[0152] 在一些实施方案中,帮助维持健康包括帮助维持健康的听觉系统。在一些实施方案中,帮助维持健康包括帮助维持健康的视觉系统。在一些实施方案中,帮助维持健康包括帮助维持正常视力。在一些实施方案中,帮助维持健康包括帮助维持健康的消化系统。在一些实施方案中,帮助维持健康包括帮助维持健康的泌尿生殖道。在一些实施方案中,帮助维持健康包括帮助维持健康的呼吸系统。

[0153] 在一些实施方案中,帮助维持健康包括帮助维持健康的心血管系统。在一些实施方案中,帮助维持健康包括帮助维持健康的体重。

[0154] 在一些实施方案中,帮助维持健康包括帮助维持健康的衰老相关分泌表型(SASP)。在一些实施方案中,帮助维持健康包括帮助维持健康的SASP因子分泌水平。在一些实施方案中,帮助维持健康包括帮助维持健康的SASP因子分泌水平,其中SASP因子包括白介素(IL)、趋化因子、炎症因子、生长因子、蛋白酶、细胞外基质组分或其组合。在一些实施方案中,帮助维持健康包括帮助维持健康的SASP因子分泌水平,所述SASP因子包括IL-1 β 、IL-3、IL-6、IL-7、MIP-1 β 、TNF- α 、CCL2、MMP3或其组合。

[0155] 在一些实施方案中,本公开提供了使用本文所公开的组合物维持健康的方法。在一些方面,组合物包含两种或更多种如本文所述的活性剂。

[0156] 在一些实施方案中,用于帮助维持有需要的受试者的健康的组合物包含 α -酮戊二酸类化合物(AKG)。在一些实施方案中,用于帮助维持有需要的受试者的健康的组合物基本上由 α -酮戊二酸类化合物(AKG)组成。

[0157] 在一些实施方案中,用于帮助维持有需要的受试者的健康的组合物包含NAD⁺的生物合成前体和AKG。在一些实施方案中,用于帮助维持有需要的受试者的健康的组合物包含NAD⁺的生物合成前体和Ca-AKG。

[0158] 在一些实施方案中,用于帮助维持有需要的受试者的健康的组合物包含NAD⁺的生物合成前体、AKG和紫檀芪。

[0159] 在一些实施方案中,用于帮助维持有需要的受试者的健康的组合物包含 α -酮戊二酸盐。在一些实施方案中,用于帮助维持有需要的受试者的健康的组合物基本上由 α -酮戊二酸盐组成。

[0160] 在一些实施方案中,用于帮助维持有需要的受试者的健康的组合物包含 α -酮戊二酸的酯。

[0161] 在一些实施方案中,用于帮助维持有需要的受试者的健康的组合物包含维生素A。在一些实施方案中,组合物包含维生素A和Ca-AKG。在一些实施方案中,用于帮助维持有需要的受试者的健康的组合物包含维生素D。在一些实施方案中,组合物包含维生素D和Ca-AKG。在一些实施方案中,用于帮助维持有需要的受试者的健康的组合物包含维生素E。在一些实施方案中,组合物包含维生素E和Ca-AKG。

[0162] 在一些实施方案中,用于帮助维持有需要的受试者的健康的组合物包含靶向线粒

体的化合物。

[0163] 在一些实施方案中,用于帮助维持有需要的受试者的健康的组合物包含支链氨基酸。

[0164] 在一些实施方案中,用于帮助维持有需要的受试者的健康的组合物包含 α -酮酸。在一些实施方案中,用于帮助维持有需要的受试者的健康的组合物包含 β -羟基酸。

[0165] 在一些实施方案中,用于帮助维持有需要的受试者的健康的组合物包含酪氨酸激酶抑制剂。

[0166] 在一些实施方案中,用于帮助维持有需要的受试者的健康的组合物包含衰老细胞清除剂。在一些实施方案中,衰老细胞清除剂与AKG组合在一起。在一些实施方案中,衰老细胞清除剂与CaAKG组合在一起。

[0167] 维持毛发密度

[0168] 在一方面,本公开提供了使用本文所述的活性剂或其组合物来维持毛发密度的方法。在一些实施方案中,在患有脱发的受试者中维持了毛发密度。在一些实施方案中,维持毛发密度包括维持健康的头皮。在一些实施方案中,维持毛发密度包括维持健康的毛囊。在一些实施方案中,维持毛发密度包括维持健康的毛干。在一些实施方案中,维持毛发密度包括维持健康的毛球。

[0169] 在一些实施方案中,本公开提供了维持毛发密度的方法,其包括使用本文所公开的组合物。在一些方面,组合物包含两种或更多种如本文所述的活性剂。

[0170] 在一些实施方案中,用于维持有需要的受试者的毛发密度的组合物包含 α -酮戊二酸类化合物(AKG)。在一些实施方案中,用于维持有需要的受试者的毛发密度的组合物基本上由 α -酮戊二酸类化合物(AKG)组成。

[0171] 在一些实施方案中,用于维持有需要的受试者的毛发密度的组合物包含NAD⁺的生物合成前体和AKG。在一些实施方案中,用于维持有需要的受试者的毛发密度的组合物包含NAD⁺的生物合成前体和Ca-AKG。

[0172] 在一些实施方案中,用于维持有需要的受试者的毛发密度的组合物包含NAD⁺的生物合成前体、AKG和紫檀芪。

[0173] 在一些实施方案中,用于维持有需要的受试者的毛发密度的组合物包含 α -酮戊二酸盐。在一些实施方案中,用于维持有需要的受试者的毛发密度的组合物基本上由 α -酮戊二酸盐组成。

[0174] 在一些实施方案中,用于维持有需要的受试者的毛发密度的组合物包含 α -酮戊二酸的酯。

[0175] 在一些实施方案中,用于维持有需要的受试者的毛发密度的组合物包含维生素A。在一些实施方案中,组合物包含维生素A和Ca-AKG。在一些实施方案中,用于维持有需要的受试者的毛发密度的组合物包含维生素D。在一些实施方案中,组合物包含维生素D和Ca-AKG。在一些实施方案中,用于维持有需要的受试者的毛发密度的组合物包含维生素E。在一些实施方案中,组合物包含维生素E和Ca-AKG。

[0176] 在一些实施方案中,用于维持有需要的受试者的毛发密度的组合物包含靶向线粒体的化合物。

[0177] 在一些实施方案中,用于维持有需要的受试者的毛发密度的组合物包含支链氨基

酸。

[0178] 在一些实施方案中,用于维持有需要的受试者的毛发密度的组合物包含 α -酮酸。在一些实施方案中,用于维持有需要的受试者的毛发密度的组合物包含 β -羟基酸。

[0179] 在一些实施方案中,用于维持有需要的受试者的毛发密度的组合物包含酪氨酸激酶抑制剂。

[0180] 在一些实施方案中,用于维持有需要的受试者的毛发密度的组合物包含衰老细胞清除剂。在一些实施方案中,衰老细胞清除剂与AKG组合在一起。在一些实施方案中,衰老细胞清除剂与CaAKG组合在一起。

[0181] 维持毛发色素沉着

[0182] 在一方面,本公开提供了使用本文所述的活性剂或其组合物来维持毛发色素沉着的方法。在一些实施方案中,维持毛发色素沉着包括维持正常的黑色素水平。在一些实施方案中,在具有低维生素B12水平的受试者中维持了毛发色素沉着。在一些实施方案中,维持毛发色素沉着包括维持正常的黑素干细胞水平。

[0183] 在一些实施方案中,本公开提供了维持毛发色素沉着的方法,其包括使用本文所公开的组合物。在一些方面,组合物包含两种或更多种如本文所述的活性剂。

[0184] 在一些实施方案中,用于维持有需要的受试者的毛发色素沉着的组合物包含 α -酮戊二酸类化合物(AKG)。在一些实施方案中,用于维持有需要的受试者的毛发色素沉着的组合物基本上由 α -酮戊二酸类化合物(AKG)组成。

[0185] 在一些实施方案中,用于维持有需要的受试者的毛发色素沉着的组合物包含NAD⁺的生物合成前体和AKG。在一些实施方案中,用于维持有需要的受试者的毛发色素沉着的组合物包含NAD⁺的生物合成前体和Ca-AKG。

[0186] 在一些实施方案中,用于维持有需要的受试者的毛发色素沉着的组合物包含NAD⁺的生物合成前体、AKG和紫檀芪。

[0187] 在一些实施方案中,用于维持有需要的受试者的毛发色素沉着的组合物包含 α -酮戊二酸盐。在一些实施方案中,用于维持有需要的受试者的毛发色素沉着的组合物基本上由 α -酮戊二酸盐组成。

[0188] 在一些实施方案中,用于维持有需要的受试者的毛发色素沉着的组合物包含 α -酮戊二酸的酯。

[0189] 在一些实施方案中,用于维持有需要的受试者的毛发色素沉着的组合物包含维生素A。在一些实施方案中,组合物包含维生素A和Ca-AKG。在一些实施方案中,用于维持有需要的受试者的毛发色素沉着的组合物包含维生素D。在一些实施方案中,组合物包含维生素D和Ca-AKG。在一些实施方案中,用于维持有需要的受试者的毛发色素沉着的组合物包含维生素E。在一些实施方案中,组合物包含维生素E和Ca-AKG。

[0190] 在一些实施方案中,用于维持有需要的受试者的毛发色素沉着的组合物包含靶向线粒体的化合物。

[0191] 在一些实施方案中,用于维持有需要的受试者的毛发色素沉着的组合物包含支链氨基酸。

[0192] 在一些实施方案中,用于维持有需要的受试者的毛发色素沉着的组合物包含 α -酮酸。在一些实施方案中,用于维持有需要的受试者的毛发色素沉着的组合物包含 β -羟基酸。

[0193] 在一些实施方案中,用于维持有需要的受试者的毛发色素沉着的组合物包含酪氨酸激酶抑制剂。

[0194] 在一些实施方案中,用于维持有需要的受试者的毛发色素沉着的组合物包含衰老细胞清除剂。在一些实施方案中,衰老细胞清除剂与AKG组合在一起。在一些实施方案中,衰老细胞清除剂与CaAKG组合在一起。

[0195] 毛发再生长

[0196] 在一些实施方案中,本公开提供了使用本文所述的活性剂或其组合物使有需要的受试者的毛发再生长的方法。在一些实施方案中,受试者患有脱发。在一些实施方案中,受试者患有雄(男)性或雌(女)性型斑秃。在一些实施方案中,受试者患有斑形脱发。在一些实施方案中,受试者患有休止期脱发。在一些实施方案中,受试者患有生长期脱发。在一些实施方案中,受试者患有全秃。在一些实施方案中,受试者患有普秃。在一些实施方案中,受试者患有须秃。在一些实施方案中,受试者患有粘蛋白性脱发。在一些实施方案中,受试者患有牵引性脱发。在一些实施方案中,受试者患有瘢痕性脱发。在一些实施方案中,受试者患有拔毛癖。

[0197] 在一些实施方案中,用于使有需要的受试者的毛发再生长的组合物包含 α -酮戊二酸类化合物(AKG)。在一些实施方案中,用于使有需要的受试者的毛发再生长的组合物基本上由 α -酮戊二酸类化合物(AKG)组成。

[0198] 在一些实施方案中,用于使有需要的受试者的毛发再生长的组合物包含NAD⁺的生物合成前体和AKG。在一些实施方案中,用于使有需要的受试者的毛发再生长的组合物包含NAD⁺的生物合成前体和Ca-AKG。

[0199] 在一些实施方案中,用于使有需要的受试者的毛发再生长的组合物包含NAD⁺的生物合成前体、AKG和紫檀芪。

[0200] 在一些实施方案中,用于使有需要的受试者的毛发再生长的组合物包含 α -酮戊二酸盐。在一些实施方案中,用于使有需要的受试者的毛发再生长的组合物基本上由 α -酮戊二酸盐组成。

[0201] 在一些实施方案中,用于使有需要的受试者的毛发再生长的组合物包含 α -酮戊二酸的酯。

[0202] 在一些实施方案中,用于使有需要的受试者的毛发再生长的组合物包含维生素A。在一些实施方案中,组合物包含维生素A和Ca-AKG。在一些实施方案中,用于使有需要的受试者的毛发再生长的组合物包含维生素D。在一些实施方案中,组合物包含维生素D和Ca-AKG。在一些实施方案中,用于使有需要的受试者的毛发再生长的组合物包含维生素E。在一些实施方案中,组合物包含维生素E和Ca-AKG。

[0203] 在一些实施方案中,用于使有需要的受试者的毛发再生长的组合物包含靶向线粒体的化合物。

[0204] 在一些实施方案中,用于使有需要的受试者的毛发再生长的组合物包含支链氨基酸。

[0205] 在一些实施方案中,用于使有需要的受试者的毛发再生长的组合物包含 α -酮酸。在一些实施方案中,用于使有需要的受试者的毛发再生长的组合物包含 β -羟基酸。

[0206] 在一些实施方案中,用于使有需要的受试者的毛发再生长的组合物包含酪氨酸激

酶抑制剂。

[0207] 在一些实施方案中,用于使有需要的受试者的毛发再生长的组合物包含衰老细胞清除剂。在一些实施方案中,衰老细胞清除剂与AKG组合在一起。在一些实施方案中,衰老细胞清除剂与CaAKG组合在一起。

[0208] 步态、自主运动和平衡

[0209] 在一些实施方案中,本公开提供了使用本文所述的活性剂或其组合物降低有需要的受试者的正常步态损失和/或改善其步态的方法。包括步态和/或自主运动功能障碍或者以步态和/或自主运动功能障碍为特征的例示性疾病包括但不限于外伤、退行性椎间盘疾病(诸如椎关节强硬、椎管狭窄症、椎间盘突出症等)、骨关节炎(诸如膝关节OA、髌关节OA等)、共济失调、肌张力障碍(诸如颈肌张力障碍)、舞蹈病、功能性移动障碍、亨廷顿病、多系统萎缩、肌阵挛、帕金森病、进行性核上性麻痹、不安腿综合征、迟发性运动功能障碍、震颤、威尔逊病等。包括平衡功能障碍或者以平衡功能障碍为特征的例示性疾病包括但不限于眩晕、良性阵发性位置性眩晕(BPPV)、梅尼埃(Meniere)病、偏头痛、听神经瘤、前庭神经炎、Ramsay Hunt综合征、头部损伤、晕动病、耳部感染、内耳问题、血液循环不良、某些药物的副作用、脑化学失衡、低血压、高血压等。在一些实施方案中,本公开提供了使用本文所述的活性剂或其组合物降低有需要的受试者的自主运动损失和/或改善其自主运动的方法。在一些实施方案中,本公开提供了使用本文所述的活性剂或其组合物降低有需要的受试者的平衡损失和/或改善其平衡的方法。在一些实施方案中,受试者患有移动障碍或舞蹈病。在一些实施方案中,受试者患有神经性或神经退行性疾病。

[0210] 在一些实施方案中,用于降低有需要的受试者的步态、自主运动和/或平衡的损失以及/或者改善其步态、自主运动和/或平衡的组合物包含 α -酮戊二酸类化合物(AKG)。在一些实施方案中,用于降低有需要的受试者的步态、自主运动和/或平衡的损失以及/或者改善其步态、自主运动和/或平衡的组合物基本上由 α -酮戊二酸类化合物(AKG)组成。

[0211] 在一些实施方案中,用于降低有需要的受试者的步态、自主运动和/或平衡的损失以及/或者改善其步态、自主运动和/或平衡的组合物包含NAD⁺的生物合成前体和AKG。在一些实施方案中,用于降低有需要的受试者的步态、自主运动和/或平衡的损失以及/或者改善其步态、自主运动和/或平衡的组合物包含NAD⁺的生物合成前体和Ca-AKG。

[0212] 在一些实施方案中,用于降低有需要的受试者的步态、自主运动和/或平衡的损失以及/或者改善其步态、自主运动和/或平衡的组合物包含NAD⁺的生物合成前体、AKG和紫檀芪。

[0213] 在一些实施方案中,用于降低有需要的受试者的步态、自主运动和/或平衡的损失以及/或者改善其步态、自主运动和/或平衡的组合物包含 α -酮戊二酸盐。在一些实施方案中,用于降低有需要的受试者的步态、自主运动和/或平衡的损失以及/或者改善其步态、自主运动和/或平衡的组合物基本上由 α -酮戊二酸盐组成。

[0214] 在一些实施方案中,用于降低有需要的受试者的步态、自主运动和/或平衡的损失以及/或者改善其步态、自主运动和/或平衡的组合物包含 α -酮戊二酸的酯。

[0215] 在一些实施方案中,用于降低有需要的受试者的步态、自主运动和/或平衡的损失以及/或者改善其步态、自主运动和/或平衡的组合物包含维生素A。在一些实施方案中,组合物包含维生素A和Ca-AKG。在一些实施方案中,用于降低有需要的受试者的步态、自主运

动和/或平衡的损失以及/或者改善其步态、自主运动和/或平衡的组合物包含维生素D。在一些实施方案中,组合物包含维生素D和Ca-AKG。在一些实施方案中,用于降低有需要的受试者的步态、自主运动和/或平衡的损失以及/或者改善其步态、自主运动和/或平衡的组合物包含维生素E。在一些实施方案中,组合物包含维生素E和Ca-AKG。

[0216] 在一些实施方案中,用于降低有需要的受试者的步态、自主运动和/或平衡的损失以及/或者改善其步态、自主运动和/或平衡的组合物包含靶向线粒体的化合物。

[0217] 在一些实施方案中,用于降低有需要的受试者的步态、自主运动和/或平衡的损失以及/或者改善其步态、自主运动和/或平衡的组合物包含支链氨基酸。

[0218] 在一些实施方案中,用于降低有需要的受试者的步态、自主运动和/或平衡的损失以及/或者改善其步态、自主运动和/或平衡的组合物包含 α -酮酸。在一些实施方案中,用于降低有需要的受试者的步态、自主运动和/或平衡的损失以及/或者改善其步态、自主运动和/或平衡的组合物包含 β -羟基酸。

[0219] 在一些实施方案中,用于降低有需要的受试者的步态、自主运动和/或平衡的损失以及/或者改善其步态、自主运动和/或平衡的组合物包含酪氨酸激酶抑制剂。

[0220] 在一些实施方案中,用于降低有需要的受试者的步态、自主运动和/或平衡的损失以及/或者改善其步态、自主运动和/或平衡的组合物包含衰老细胞清除剂。在一些实施方案中,衰老细胞清除剂与AKG组合在一起。在一些实施方案中,衰老细胞清除剂与CaAKG组合在一起。

[0221] 锻炼耐力

[0222] 在一些实施方案中,本公开提供了使用本文所述的活性剂或其组合物降低有需要的受试者的锻炼耐力、锻炼效率和/或代谢的损失以及/或者提高其锻炼耐力、锻炼效率和/或代谢的方法。在一些实施方案中,本公开提供了使用本文所述的活性剂或其组合物降低有需要的受试者的锻炼耐力、锻炼效率和/或代谢的损失以及/或者提高其锻炼耐力、锻炼效率和/或代谢的方法。在一些实施方案中,本公开提供了使用本文所述的活性剂或其组合物降低有需要的受试者的锻炼耐力、锻炼效率和/或代谢的损失以及/或者提高其锻炼耐力、锻炼效率和/或代谢的方法。

[0223] 在一些实施方案中,用于降低有需要的受试者的锻炼耐力、锻炼效率和/或代谢的损失以及/或者提高其锻炼耐力、锻炼效率和/或代谢的组合物包含 α -酮戊二酸类化合物(AKG)。在一些实施方案中,用于降低有需要的受试者的锻炼耐力、锻炼效率和/或代谢的损失以及/或者提高其锻炼耐力、锻炼效率和/或代谢的组合物基本上由 α -酮戊二酸类化合物(AKG)组成。

[0224] 在一些实施方案中,用于降低有需要的受试者的锻炼耐力、锻炼效率和/或代谢的损失以及/或者提高其锻炼耐力、锻炼效率和/或代谢的组合物包含NAD⁺的生物合成前体和AKG。在一些实施方案中,用于降低有需要的受试者的锻炼耐力、锻炼效率和/或代谢的损失以及/或者提高其锻炼耐力、锻炼效率和/或代谢的组合物包含NAD⁺的生物合成前体和Ca-AKG。

[0225] 在一些实施方案中,用于降低有需要的受试者的锻炼耐力、锻炼效率和/或代谢的损失以及/或者提高其锻炼耐力、锻炼效率和/或代谢的组合物包含NAD⁺的生物合成前体、AKG和紫檀芪。

[0226] 在一些实施方案中,用于降低有需要的受试者的锻炼耐力、锻炼效率和/或代谢的损失以及/或者提高其锻炼耐力、锻炼效率和/或代谢的组合物包含 α -酮戊二酸盐。在一些实施方案中,用于降低有需要的受试者的锻炼耐力、锻炼效率和/或代谢的损失以及/或者提高其锻炼耐力、锻炼效率和/或代谢的组合物基本上由 α -酮戊二酸盐组成。

[0227] 在一些实施方案中,用于降低有需要的受试者的锻炼耐力、锻炼效率和/或代谢的损失以及/或者提高其锻炼耐力、锻炼效率和/或代谢的组合物包含 α -酮戊二酸的酯。

[0228] 在一些实施方案中,用于降低有需要的受试者的锻炼耐力、锻炼效率和/或代谢的损失以及/或者提高其锻炼耐力、锻炼效率和/或代谢的组合物包含维生素A。在一些实施方案中,组合物包含维生素A和Ca-AKG。在一些实施方案中,用于降低有需要的受试者的锻炼耐力、锻炼效率和/或代谢的损失以及/或者提高其锻炼耐力、锻炼效率和/或代谢的组合物包含维生素D。在一些实施方案中,组合物包含维生素D和Ca-AKG。在一些实施方案中,用于降低有需要的受试者的锻炼耐力、锻炼效率和/或代谢的损失以及/或者提高其锻炼耐力、锻炼效率和/或代谢的组合物包含维生素E。在一些实施方案中,组合物包含维生素E和Ca-AKG。

[0229] 在一些实施方案中,用于降低有需要的受试者的锻炼耐力、锻炼效率和/或代谢的损失以及/或者提高其锻炼耐力、锻炼效率和/或代谢的组合物包含靶向线粒体的化合物。

[0230] 在一些实施方案中,用于降低有需要的受试者的锻炼耐力、锻炼效率和/或代谢的损失以及/或者提高其锻炼耐力、锻炼效率和/或代谢的组合物包含支链氨基酸。

[0231] 在一些实施方案中,用于降低有需要的受试者的锻炼耐力、锻炼效率和/或代谢的损失以及/或者提高其锻炼耐力、锻炼效率和/或代谢的组合物包含 α -酮酸。在一些实施方案中,用于降低有需要的受试者的锻炼耐力、锻炼效率和/或代谢的损失以及/或者提高其锻炼耐力、锻炼效率和/或代谢的组合物包含 β -羟基酸。

[0232] 在一些实施方案中,用于降低有需要的受试者的锻炼耐力、锻炼效率和/或代谢的损失以及/或者提高其锻炼耐力、锻炼效率和/或代谢的组合物包含酪氨酸激酶抑制剂。

[0233] 在一些实施方案中,用于降低有需要的受试者的锻炼耐力、锻炼效率和/或代谢的损失以及/或者提高其锻炼耐力、锻炼效率和/或代谢的组合物包含衰老细胞清除剂。在一些实施方案中,衰老细胞清除剂与AKG组合在一起。在一些实施方案中,衰老细胞清除剂与CaAKG组合在一起。

[0234] 肌肉衰减征

[0235] 在一些实施方案中,本公开提供了使用本文所述的活性剂或其组合物治疗有需要的受试者的肌肉衰减征的方法。在一些实施方案中,本公开提供了使用本文所述的活性剂或其组合物治疗有需要的受试者的肌肉衰减征的方法。在一些实施方案中,本公开提供了使用本文所述的活性剂或其组合物治疗有需要的受试者的肌肉衰减征的方法。

[0236] 在一些实施方案中,用于治疗有需要的受试者的肌肉衰减征的组合物包含 α -酮戊二酸类化合物(AKG)。在一些实施方案中,用于治疗有需要的受试者的肌肉衰减征的组合物基本上由 α -酮戊二酸类化合物(AKG)组成。

[0237] 在一些实施方案中,用于治疗有需要的受试者的肌肉衰减征的组合物包含NAD⁺的生物合成前体和AKG。在一些实施方案中,用于治疗有需要的受试者的肌肉衰减征的组合物包含NAD⁺的生物合成前体和Ca-AKG。

[0238] 在一些实施方案中,用于治疗有需要的受试者的肌肉衰减征的组合物包含NAD⁺的生物合成前体、AKG和紫檀芪。

[0239] 在一些实施方案中,用于治疗有需要的受试者的肌肉衰减征的组合物包含 α -酮戊二酸盐。在一些实施方案中,用于治疗有需要的受试者的肌肉衰减征的组合物基本上由 α -酮戊二酸盐组成。

[0240] 在一些实施方案中,用于治疗有需要的受试者的肌肉衰减征的组合物包含 α -酮戊二酸的酯。

[0241] 在一些实施方案中,用于治疗有需要的受试者的肌肉衰减征的组合物包含维生素A。在一些实施方案中,组合物包含维生素A和Ca-AKG。在一些实施方案中,用于治疗有需要的受试者的肌肉衰减征的组合物包含维生素D。在一些实施方案中,组合物包含维生素D和Ca-AKG。在一些实施方案中,用于治疗有需要的受试者的肌肉衰减征的组合物包含维生素E。在一些实施方案中,组合物包含维生素E和Ca-AKG。

[0242] 在一些实施方案中,用于治疗有需要的受试者的肌肉衰减征的组合物包含靶向线粒体的化合物。

[0243] 在一些实施方案中,用于治疗有需要的受试者的肌肉衰减征的组合物包含支链氨基酸。

[0244] 在一些实施方案中,用于治疗有需要的受试者的肌肉衰减征的组合物包含 α -酮酸。在一些实施方案中,用于治疗有需要的受试者的肌肉衰减征的组合物包含 β -羟基酸。

[0245] 在一些实施方案中,用于治疗有需要的受试者的肌肉衰减征的组合物包含酪氨酸激酶抑制剂。

[0246] 在一些实施方案中,用于治疗有需要的受试者的肌肉衰减征的组合物包含衰老细胞清除剂。在一些实施方案中,衰老细胞清除剂与AKG组合在一起。在一些实施方案中,衰老细胞清除剂与CaAKG组合在一起。

[0247] 胶原合成

[0248] 在一些实施方案中,本公开提供了使用本文所述的活性剂或其组合物诱导、促进或增加有需要的受试者的胶原合成的方法。在一些实施方案中,本公开提供了使用本文所述的活性剂或其组合物诱导、促进或增加有需要的受试者的胶原合成的方法。在一些实施方案中,本公开提供了使用本文所述的活性剂或其组合物诱导、促进或增加有需要的受试者的胶原合成的方法。

[0249] 在一些实施方案中,用于诱导、促进或增加有需要的受试者的胶原合成的组合物包含 α -酮戊二酸类化合物(AKG)。在一些实施方案中,用于诱导、促进或增加有需要的受试者的胶原合成的组合物基本上由 α -酮戊二酸类化合物(AKG)组成。

[0250] 在一些实施方案中,用于诱导、促进或增加有需要的受试者的胶原合成的组合物包含NAD⁺的生物合成前体和AKG。在一些实施方案中,用于诱导、促进或增加有需要的受试者的胶原合成的组合物包含NAD⁺的生物合成前体和Ca-AKG。

[0251] 在一些实施方案中,用于诱导、促进或增加有需要的受试者的胶原合成的组合物包含NAD⁺的生物合成前体、AKG和紫檀芪。

[0252] 在一些实施方案中,用于诱导、促进或增加有需要的受试者的胶原合成的组合物包含 α -酮戊二酸盐。在一些实施方案中,用于诱导、促进或增加有需要的受试者的胶原合成

的组合物基本上由 α -酮戊二酸盐组成。

[0253] 在一些实施方案中,用于诱导、促进或增加有需要的受试者的胶原合成的组合物包含 α -酮戊二酸的酯。

[0254] 在一些实施方案中,用于诱导、促进或增加有需要的受试者的胶原合成的组合物包含维生素A。在一些实施方案中,组合物包含维生素A和Ca- α -KG。在一些实施方案中,用于诱导、促进或增加有需要的受试者的胶原合成的组合物包含维生素D。在一些实施方案中,组合物包含维生素D和Ca- α -KG。在一些实施方案中,用于诱导、促进或增加有需要的受试者的胶原合成的组合物包含维生素E。在一些实施方案中,组合物包含维生素E和Ca- α -KG。

[0255] 在一些实施方案中,用于诱导、促进或增加有需要的受试者的胶原合成的组合物包含靶向线粒体的化合物。

[0256] 在一些实施方案中,用于诱导、促进或增加有需要的受试者的胶原合成的组合物包含支链氨基酸。

[0257] 在一些实施方案中,用于诱导、促进或增加有需要的受试者的胶原合成的组合物包含 α -酮酸。在一些实施方案中,用于诱导、促进或增加有需要的受试者的胶原合成的组合物包含 β -羟基酸。

[0258] 在一些实施方案中,用于诱导、促进或增加有需要的受试者的胶原合成的组合物包含酪氨酸激酶抑制剂。

[0259] 在一些实施方案中,用于诱导、促进或增加有需要的受试者的胶原合成的组合物包含衰老细胞清除剂。在一些实施方案中,衰老细胞清除剂与 α -KG组合在一起。在一些实施方案中,衰老细胞清除剂与Ca α -KG组合在一起。

[0260] 改变衰老相关分泌表型 (SASP)

[0261] 在一方面,本公开提供了使用本文所述的活性剂或其组合物改变衰老相关分泌表型 (SASP) 的方法。在一些实施方案中,本文公开的方法改变有需要的受试者的衰老细胞的SASP。“衰老细胞”一般被认为源自通常会复制,但因老化或其他导致细胞状态变化的事件而不能再复制的细胞类型。衰老细胞的细胞核往往以衰老相关的异染色质病灶和具有增强衰老的染色质改变的DNA节段为特征。它维持代谢活性,通常采用衰老相关分泌表型 (SASP)。SASP可以包括炎性细胞因子、生长因子和蛋白酶的组合物。不受特定理论的束缚,衰老细胞分泌的SASP可以促进与年龄有关的疾病的发生和发展。

[0262] 在一方面,本公开提供了使用本文所述的活性剂或其组合物改变衰老相关分泌表型 (SASP) 的方法。在一些方面,组合物包含两种或更多种如本文所述的活性剂。

[0263] 在一些实施方案中,用于改变有需要的受试者的SASP的组合物包含 α -酮戊二酸类化合物 (α -KG)。在一些实施方案中,用于改变有需要的受试者的SASP的组合物基本上由 α -酮戊二酸类化合物 (α -KG) 组成。

[0264] 在一些实施方案中,用于改变有需要的受试者的SASP的组合物包含NAD⁺的生物合成前体和 α -KG。在一些实施方案中,用于改变有需要的受试者的SASP的组合物包含NAD⁺的生物合成前体和Ca- α -KG。

[0265] 在一些实施方案中,用于改变有需要的受试者的SASP的组合物包含NAD⁺的生物合成前体、 α -KG和紫檀芪。

[0266] 在一些实施方案中,用于改变有需要的受试者的SASP的组合物包含 α -酮戊二酸

盐。在一些实施方案中,用于改变有需要的受试者的SASP的组合物基本上由 α -酮戊二酸盐组成。

[0267] 在一些实施方案中,用于改变有需要的受试者的SASP的组合物包含 α -酮戊二酸的酯。

[0268] 在一些实施方案中,用于改变有需要的受试者的SASP的组合物包含维生素A。在一些实施方案中,组合物包含维生素A和Ca- α -KG。在一些实施方案中,用于改变有需要的受试者的SASP的组合物包含维生素D。在一些实施方案中,组合物包含维生素D和Ca- α -KG。在一些实施方案中,用于改变有需要的受试者的SASP的组合物包含维生素E。在一些实施方案中,组合物包含维生素E和Ca- α -KG。

[0269] 在一些实施方案中,用于改变有需要的受试者的SASP的组合物包含靶向线粒体的化合物。

[0270] 在一些实施方案中,用于改变有需要的受试者的SASP的组合物包含支链氨基酸。

[0271] 在一些实施方案中,用于改变有需要的受试者的SASP的组合物包含 α -酮酸。在一些实施方案中,用于改变有需要的受试者的SASP的组合物包含 β -羟基酸。

[0272] 在一些实施方案中,用于改变有需要的受试者的SASP的组合物包含酪氨酸激酶抑制剂。

[0273] 在一些实施方案中,用于改变有需要的受试者的SASP的组合物包含衰老细胞清除剂。在一些实施方案中,衰老细胞清除剂与 α -KG组合在一起。在一些实施方案中,衰老细胞清除剂与Ca α -KG组合在一起。

[0274] 在一些实施方案中,本文公开的方法改变有需要的受试者的衰老细胞的SASP。在一些实施方案中,SASP的改变不在受损细胞中。在一些实施方案中,SASP的改变不在增殖细胞中。在一些实施方案中,所述方法包括向受试者施用包含 α -KG的组合物,其中 α -KG延迟SASP。在一些实施方案中,所述方法包括向受试者施用基本上由 α -KG组成的组合物,其中 α -KG延迟SASP。在一些实施方案中,所述方法包括向受试者施用包含 α -KG的组合物,其中 α -KG减少SASP。在一些实施方案中,所述方法包括向受试者施用基本上由 α -KG组成的组合物,其中 α -KG减少SASP。

[0275] 在一些实施方案中,在向受试者施用组合物后,SASP的改变被延迟至少1个月。在一些实施方案中,在向受试者施用组合物后,SASP的改变被延迟至少2个月。在一些实施方案中,在向受试者施用组合物后,SASP的改变被延迟至少3个月。在一些实施方案中,在向受试者施用组合物后,SASP的改变被延迟至少4个月。在一些实施方案中,在向受试者施用组合物后,SASP的改变被延迟至少5个月。在一些实施方案中,在向受试者施用组合物后,SASP的改变被延迟至少6个月。在一些实施方案中,在向受试者施用组合物后,SASP的改变被延迟至少7个月。在一些实施方案中,在向受试者施用组合物后,SASP的改变被延迟至少8个月。在一些实施方案中,在向受试者施用组合物后,SASP的改变被延迟至少9个月。在一些实施方案中,在向受试者施用组合物后,SASP的改变被延迟至少10个月。在一些实施方案中,在向受试者施用组合物后,SASP的改变被延迟至少11个月。在一些实施方案中,在向受试者施用组合物后,SASP的改变被延迟至少12个月。在一些实施方案中,在向受试者施用组合物后,SASP的改变被延迟至少18个月。在一些实施方案中,在向受试者施用组合物后,SASP的改变被延迟至少24个月。在一些实施方案中,在向受试者施用组合物后,SASP的改变被延迟

至少30个月。在一些实施方案中,在向受试者施用组合物后,SASP的改变被延迟至少36个月。在一些实施方案中,组合物使SASP相对于SASP的预处理值减少。在一些实施方案中,SASP相对于预处理值被减少至少5%、10%、15%、20%、25%、33%、40%、45%、50%、66%、75%或100%。

[0276] 在一些实施方案中,改变SASP包括改变至少一种、至少两种、至少三种、至少四种或至少五种SASP因子的分泌。在一些实施方案中,改变SASP包括改变至少一种SASP因子的分泌。在一些实施方案中,改变SASP包括改变至少两种SASP因子的分泌。在一些实施方案中,改变SASP包括改变至少三种SASP因子的分泌。在一些实施方案中,改变SASP包括改变至少四种SASP因子的分泌。在一些实施方案中,改变SASP包括改变至少五种SASP因子的分泌。在一些实施方案中,改变分泌包括减少至少一种、至少两种、至少三种、至少四种或至少五种SASP因子的分泌。在一些实施方案中,改变分泌包括延迟至少一种、至少两种、至少三种、至少四种或至少五种SASP因子的分泌。

[0277] 在一些实施方案中,SASP因子包括白介素(IL)、趋化因子、炎症因子、生长因子、蛋白酶、细胞外基质成分或其组合。在一些实施方案中,SASP因子包括IL-1 α 、IL-1 β 、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-12、IL-13、IL-15、IL-17、IP-10、KC、LIX、GRO- α 、GRO- β 、GRO- γ 、MCP-2、MCP-4、MIP-1 α 、MIP-1 β 、MIP-2、MIP-3 α 、HCC-4、嗜酸粒细胞活化趋化因子-3、TNF- α 、GM-CSF、MIF、双调蛋白、表皮调节素(epiregulin)、神经调节蛋白(heregulin)、EGF、FGF、HGF、KGF、VEGF、血管生成素、SCF、SDF-1、PIGF、IGFBP-2、IGFBP-3、IGFBP-4、IGFBP-6、IGFBP-7、MMP-1、MMP-3、MMP-10、MMP-12、MMP-13、MMP-14、TIMP-1、TIMP-2、PAI-1、PAI-2、tPA、uPA、组织蛋白酶B、ICAM-1、ICAM-3、OPG、sTNFR1、TRAIL-R3、Fas、sTNFR2、Fas、uPAR、SGP130、EGF-R、PGE-2、一氧化氮、纤连蛋白、嗜酸粒细胞活化趋化因子(Eotaxin)、G-CSF、GM-CSF、M-CSF、IFN γ 、MIG、RANTES、CCL2、CXCL1或其组合。在一些实施方案中,SASP因子包括嗜酸粒细胞活化趋化因子、G-CSF、GM-CSF、IFN γ 、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-12、IL-13、IL-15、IL-17、IP-10、KC、LIX、M-CSF、MIG、MIP-1 α 、MIP-1 β 、MIP-2、RANTES、TNF- α 、VEGF、CCL2、CXCL1、MMP-3或其组合。在一些实施方案中,SASP因子包括IL-1 β 、IL-3、IL-6、IL-7、MIP-1 β 、TNF- α 、CCL2、MMP3或其组合。

[0278] 在一些实施方案中,改变SASP不影响衰老细胞的形成。在一些实施方案中,改变SASP不影响衰老细胞的数量。在一些实施方案中,改变SASP不包括杀伤衰老细胞。在一些实施方案中,改变SASP不诱导衰老细胞凋亡。在一些实施方案中,在向受试者施用组合物之前,从受试者收集生物样本。在一些实施方案中,生物样本选自血液、血浆、唾液、尿液、组织和脑脊液组成的组。在一些实施方案中,将生物样本分组成对照生物样本和测试生物样本,其中在生物样本分组后将组合物施加于测试生物样本中。

[0279] 在一些实施方案中,在施加组合物之前对对照生物样本和测试生物样本施加衰老刺激,并且测量对照生物样本和测试生物样本中衰老细胞的形成。在一些实施方案中,使用至少一种、至少两种、至少三种、至少四种或至少五种衰老标记物测量衰老细胞的形成、数量、杀伤和/或凋亡。在一些实施方案中,衰老生物标记物是作为SASP的一部分的分子。在一些实施方案中,作为SASP的一部分的分子包括但不限于GM-CSF、GRO α 、GRO α 、 β 、 γ 、IGFBP-7、IL-1 α 、IL-6、IL-7、IL-8、MCP-1、MCP-2、MIP-1 α 、MMP-1、MMP-10、MMP-3、双调蛋白、ENA-78、嗜

酸粒细胞活化趋化因子-3、GCP-2、GITR、HGF、ICAM-1、IGFBP-2、IGFBP-4、IGFBP-5、IGFBP-6、IL-13、IL-1 β 、MCP-4、MIF、MIP-3 α 、MMP-12、MMP-13、MMP-14、NAP2、制瘤素M、骨保护素、PIGF、RANTES、sgp130、TIMP-2、TRAIL-R3、Acrp30、血管生成素、Ax1、bFGF、BLC、BTC、CTACK、EGF-R、Fas、FGF-7、G-CSF、GDNF、HCC-4、I-309、IFN- γ 、IGFBP-1、IGFBP-3、IL-1R1、IL-11、IL-15、IL-2R- α 、IL-6R、I-TAC、瘦素、LIF、MMP-2、MSP-a、PAI-1、PAI-2、PDGF-BB、SCF、SDF-1、sTNF RI、sTNF RII、促血小板生成素、TIMP-1、tPA、uPA、uPAR、VEGF、MCP-3、IGF-1、TGF- β 3、MIP-1- δ 、IL-4、FGF-7、PDGF-BB、IL-16、BMP-4、MDC、MCP-4、IL-10、TIMP-1、Fit-3配体、ICAM-1、Ax1、CNTF、INF- γ 、EGF、BMP-6。在一些实施方案中,衰老生物标记物选自衰老相关 β -半乳糖苷酶、mmp-3、IL-6、p21、p16和p53组成的组。在一些实施方案中,衰老生物标记物是衰老相关 β -半乳糖苷酶。在一些实施方案中,至少一种、至少两种、至少三种、至少四种或至少五种衰老标记物包括p16^{INK4a}。在一些实施方案中,衰老生物标记物是衰老相关p16I^{NK4a}。在一些实施方案中,至少一种、至少两种、至少三种、至少四种或至少五种衰老标记物包括p21^{WAF1}。在一些实施方案中,衰老生物标记物是衰老相关p21^{WAF1}。在一些实施方案中,衰老细胞的形成的特征在于衰老相关异染色质病灶(SAHF)或具有增强衰老的染色质改变的DNA节段(DNA-SCARS)。在一些实施方案中,测试生物样本与对照生物样本相比具有减少的衰老生物标记物,这表明测试生物样本中衰老细胞的形成减少。

[0280] 在一些实施方案中,改变SASP的剂的量为至少5mg/kg、至少10mg/kg、至少15mg/kg、至少16mg/kg、至少16.1mg/kg、至少16.2mg/kg、至少16.2mg/kg、至少16.4mg/kg、至少16.5mg/kg、至少16.6mg/kg、至少16.7mg/kg、至少16.8mg/kg、至少16.9mg/kg、至少17mg/kg、至少18mg/kg、至少19mg/kg、至少20mg/kg、至少21mg/kg、至少22mg/kg、至少23mg/kg、至少24mg/kg、至少25mg/kg、至少28mg/kg、至少30mg/kg或至少33mg/kg。

[0281] 在一些实施方案中,衰老刺激选自化疗治疗、辐照、氧化应激和老化组成的组。

[0282] 在一些实施方案中,预筛选了受试者的血浆AKG水平。在一些实施方案中,受试者具有降低的血浆AKG水平。在一些实施方案中,受试者的血浆AKG水平与对照样本中的血浆AKG水平相比降低了至少6倍。在一些实施方案中,受试者的血浆AKG水平与对照样本中的血浆AKG水平相比降低了至少7倍。在一些实施方案中,受试者的血浆AKG水平与对照样本中的血浆AKG水平相比降低了至少8倍。在一些实施方案中,受试者的血浆AKG水平与对照样本中的血浆AKG水平相比降低了至少9倍。在一些实施方案中,受试者的血浆AKG水平与对照样本中的血浆AKG水平相比降低了至少10倍。在一些实施方案中,对照样本是来自比受试者年轻至少2岁、至少3岁、至少4岁、至少5岁、至少8岁或至少10岁的对照受试者的血清样本。

[0283] 在一些实施方案中,预筛选了受试者的DNA甲基化谱。在一些实施方案中,受试者的DNA甲基化谱与对照受试者的DNA甲基化谱相当。在一些实施方案中,对照受试者是被施用了安慰剂的受试者。在一些实施方案中,对照受试者至少与受试者年龄相同。在一些实施方案中,组合物改变受试者的DNA甲基化谱。在一些实施方案中,受试者的经改变的DNA甲基化谱与比受试者年轻至少2岁的第二对照受试者相当。在一些实施方案中,受试者的经改变的DNA甲基化谱与比受试者年轻至少3岁的第二对照受试者相当。在一些实施方案中,受试者的经改变的DNA甲基化谱与比受试者年轻至少4岁的第二对照受试者相当。在一些实施方案中,受试者的经改变的DNA甲基化谱与比受试者年轻至少5岁的第二对照受试者相当。在一些实施方案中,受试者的经改变的DNA甲基化谱与比受试者年轻至少6岁的第二对照受试

者相当。在一些实施方案中,受试者的经改变的DNA甲基化谱与比受试者年轻至少7岁的第二对照受试者相当。在一些实施方案中,受试者的经改变的DNA甲基化谱与比受试者年轻至少8岁的第二对照受试者相当。在一些实施方案中,受试者的经改变的DNA甲基化谱与比受试者年轻至少9岁的第二对照受试者相当。在一些实施方案中,受试者的经改变的DNA甲基化谱与比受试者年轻至少10岁的第二对照受试者相当。

[0284] 在一些实施方案中,组合物进一步延迟或逆转与年龄有关的表型。在一些实施方案中,与年龄有关的表型包括肌肉衰弱征、认知受损或与年龄有关的表观遗传变化。在一些实施方案中,表观遗传变化包括DNA甲基化谱的变化。在一些实施方案中,组合物进一步诱导或促进胶原合成。

[0285] 如本文所述,所述组合物和方法可用于治疗疾病和疾患,包括但不限于治疗虚弱、延迟虚弱发作或延迟虚弱进展、延长健康期、减缩发病率、帮助维持健康、维持毛发密度、维持毛发色素沉着、使毛发再生长、改变SASP、改善步态和平衡、增加锻炼耐力、增加锻炼效率和代谢、治疗肌肉衰弱征和增加受试者的胶原合成。那些组合物和方法的额外的实施方案在下文中描述。

[0286] 在本文所述的每个实施方案中,组合物可包含AKG和烟酸。在一些实施方案中,组合物包含AKG和烟酰胺。在一些实施方案中,组合物包含AKG和NR。在一些实施方案中,组合物包含AKG和NMN。在一些实施方案中,组合物包含Ca-AKG和烟酸。在一些实施方案中,组合物包含Ca-AKG和烟酰胺。在一些实施方案中,组合物包含Ca-AKG和NR。在一些实施方案中,组合物包含Ca-AKG和NMN。在一些实施方案中,组合物包含NAD⁺或NADH和AKG。在一些实施方案中,组合物包含与CaAKG在一起的NAD⁺或NADH。

[0287] 在本文所述的每个实施方案中,组合物可包含AKG、烟酸和紫檀芪。在一些实施方案中,组合物包含AKG、烟酰胺和紫檀芪。在一些实施方案中,组合物包含AKG、NR和紫檀芪。在一些实施方案中,组合物包含AKG、NMN和紫檀芪。在一些实施方案中,组合物包含NAD⁺的生物合成前体、CaAKG和紫檀芪。在一些实施方案中,组合物包含CaAKG、烟酸和紫檀芪。在一些实施方案中,组合物包含CaAKG、烟酰胺和紫檀芪。在一些实施方案中,组合物包含CaAKG、NR和紫檀芪。在一些实施方案中,组合物包含CaAKG、NMN和紫檀芪。在一些实施方案中,组合物包含与AKG和紫檀芪在一起的NAD⁺或NADH。在一些实施方案中,组合物包含与CaAKG和紫檀芪在一起的NAD⁺或NADH。

[0288] 在本文所述的每个实施方案中, α -酮戊二酸类化合物可作为钙盐(Ca-AKG)提供。在一些实施方案中, α -酮戊二酸钙可为 α -酮戊二酸钙水合物。在一些实施方案中, α -酮戊二酸钙可为 α -酮戊二酸钙一水合物。在一些实施方案中, α -酮戊二酸钙可为 α -酮戊二酸钙半水合物。在一些实施方案中, α -酮戊二酸钙可为无水 α -酮戊二酸钙。

[0289] 在本文所述的每个实施方案中, α -酮戊二酸的酯可为 α -酮戊二酸的甲酯。在一些实施方案中, α -酮戊二酸的酯是 α -酮戊二酸的二甲酯。在一些实施方案中, α -酮戊二酸的酯是 α -酮戊二酸的乙酯。在一些实施方案中, α -酮戊二酸的酯是 α -酮戊二酸的二乙酯。

[0290] 在本文所述的每个实施方案中,组合物可包含维生素A与一种或多种本文所公开的活性剂(例如AKG或Ca-AKG、维生素D、NR)的组合。如本文所公开,维生素A也可以作为视黄酸(RA)、棕榈酸视黄酯(RP)或乙酸视黄酯提供。在本文所述的每个实施方案中,组合物可包含视黄醇酯、视黄醇、视黄醛、视黄酸,或具有如前所述的药学上可接受的阳离子的视黄酸

盐。

[0291] 在本文所述的每个实施方案中,组合物可包含维生素A和AKG。在一些实施方案中,组合物包含维生素A和NR。

[0292] 在本文所述的每个实施方案中,组合物可包含以式8至式10表示的 α -、 β -或 γ -胡萝卜素形式。在一些实施方案中,组合物包含视黄醇酯。在一些实施方案中,组合物包含视黄醇。在一些实施方案中,组合物包含视黄酸。

[0293] 在本文所述的每个实施方案中,组合物可包含维生素D与一种或多种本文所公开的活性剂(AKG或Ca-AKG、维生素A、NR)的组合。在一些实施方案中,组合物包含维生素D₂或麦角钙化醇、维生素D₃或胆钙化醇、维生素D₄或22-二氢麦角钙化醇、维生素D₅或谷钙化醇,和维生素D₁或麦角钙化醇与光甾醇的1:1混合物。在一些实施方案中,组合物包含维生素D和Ca-AKG。在一些实施方案中,组合物包含维生素D和AKG。在一些实施方案中,组合物包含维生素D和NR。

[0294] 在本文所述的每个实施方案中,组合物可包含维生素E与一种或多种本文所公开的活性剂(AKG或Ca-AKG、维生素A、NR)的组合。在一些实施方案中,组合物包含生育酚、 α -生育酚、 β -生育酚、 γ -生育酚和 δ -生育酚。在一些实施方案中,组合物包含生育三烯酚。在一些实施方案中,组合物包含 α -生育三烯酚。在一些实施方案中,组合物包含 β -生育三烯酚。在一些实施方案中,组合物包含 γ -生育三烯酚。在一些实施方案中,组合物包含 δ -生育三烯酚。

[0295] 在一些实施方案中,组合物包含维生素E和Ca-AKG。在一些实施方案中,组合物包含维生素E和AKG。在一些实施方案中,组合物包含维生素E和NR。

[0296] 在本文所述的每个实施方案中,组合物可包含靶向线粒体的化合物。在一些实施方案中,靶向线粒体的化合物包括但不限于 α -硫辛酸、L-肉碱、辅酶Q10 (CoQ10 (泛醌)、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADH))、维生素E、维生素C (抗坏血酸)、泛酸(维生素B5)或虾青素。在一些实施方案中,NADH是微囊化的NADH。在一些实施方案中,维生素E是 α -生育酚乙酸酯。在一些实施方案中,组合物包含 α -硫辛酸。在一些实施方案中,组合物包含L-肉碱。在一些实施方案中,组合物包含辅酶Q10 (CoQ10 (泛醌))。在一些实施方案中,组合物包含NADH。在一些实施方案中,组合物包含维生素E。在一些实施方案中,组合物包含维生素C。在一些实施方案中,组合物包含泛酸。在一些实施方案中,组合物包含虾青素。在一些实施方案中,靶向线粒体的化合物与AKG组合在一起。在一些实施方案中,组合物包含AKG和 α -硫辛酸。在一些实施方案中,组合物包含AKG和L-肉碱。在一些实施方案中,组合物包含AKG和辅酶Q10。在一些实施方案中,组合物包含AKG和NADH。在一些实施方案中,组合物包含AKG和维生素E。在一些实施方案中,组合物包含AKG和维生素C。在一些实施方案中,组合物包含AKG和泛酸。在一些实施方案中,组合物包含AKG和虾青素。在一些实施方案中,靶向线粒体的化合物与CaAKG组合在一起。在一些实施方案中,组合物包含CaAKG和 α -硫辛酸。在一些实施方案中,组合物包含CaAKG和L-肉碱。在一些实施方案中,组合物包含CaAKG和辅酶Q10。在一些实施方案中,组合物包含CaAKG和NADH。在一些实施方案中,组合物包含CaAKG和维生素E。在一些实施方案中,组合物包含CaAKG和维生素C。在一些实施方案中,组合物包含CaAKG和泛酸。在一些实施方案中,组合物包含CaAKG和虾青素。

[0297] 在本文所述的每个实施方案中,组合物可包含L-亮氨酸、L-异亮氨酸或L-缬氨酸。

在一些实施方案中,组合物包含L-亮氨酸。在一些实施方案中,组合物包含L-异亮氨酸。在一些实施方案中,组合物包含L-缬氨酸。在一些实施方案中,支链氨基酸与AKG组合在一起。在一些实施方案中,组合物包含AKG和L-亮氨酸。在一些实施方案中,组合物包含AKG和L-异亮氨酸。在一些实施方案中,组合物包含AKG和L-缬氨酸。在一些实施方案中,支链氨基酸与CaAKG组合在一起。在一些实施方案中,组合物包含CaAKG和L-亮氨酸。在一些实施方案中,组合物包含CaAKG和L-异亮氨酸。在一些实施方案中,组合物包含CaAKG和L-缬氨酸。

[0298] 在本文所述的每个实施方案中,组合物可包含 α -酮酸。在一些实施方案中, α -酮酸包括但不限于3-甲基-2-氧代丁酸类化合物、3-甲基-2-氧代戊酸类化合物或4-甲基-2-氧代戊酸类化合物(α -酮异己酸)。在一些实施方案中, α -酮酸是3-甲基-2-氧代丁酸类化合物。在一些实施方案中, α -酮酸是3-甲基-2-氧代戊酸类化合物。在一些实施方案中, α -酮酸是4-甲基-2-氧代戊酸类化合物。在一些实施方案中, α -酮酸与AKG组合在一起。在一些实施方案中,组合物包含AKG和3-甲基-2-氧代丁酸类化合物。在一些实施方案中,组合物包含AKG和3-甲基-2-氧代戊酸类化合物。在一些实施方案中,组合物包含AKG和4-甲基-2-氧代戊酸类化合物(α -酮异己酸)。在一些实施方案中, α -酮酸与CaAKG组合在一起。在一些实施方案中,组合物包含CaAKG和3-甲基-2-氧代丁酸类化合物。在一些实施方案中,组合物包含CaAKG和3-甲基-2-氧代戊酸类化合物。在一些实施方案中,组合物包含CaAKG和4-甲基-2-氧代戊酸类化合物(α -酮异己酸)。在一些实施方案中,组合物包含 α -酮丁酸类化合物。在一些实施方案中,组合物包含 α -酮丁酸类化合物和AKG。在一些实施方案中,组合物包含 α -酮丁酸类化合物和CaAKG。

[0299] 在本文所述的每个实施方案中,组合物可包含 β -羟基酸。在一些实施方案中, β -羟基酸是 β -羟基- β -甲基丁酸类化合物。在一些实施方案中, β -羟基酸与AKG组合在一起。在一些实施方案中,组合物包含AKG和 β -羟基- β -甲基丁酸类化合物。在一些实施方案中, β -羟基酸与CaAKG组合在一起。在一些实施方案中,组合物包含CAAKG和 β -羟基- β -甲基丁酸类化合物。在一些实施方案中,组合物包含D- β -羟丁酸类化合物。在一些实施方案中,组合物包含D- β -羟丁酸类化合物和AKG。在一些实施方案中,组合物包含D- β -羟丁酸类化合物和CaAKG。

[0300] 在一些实施方案中,组合物包含D- β -羟丁酸类化合物、 α -酮丁酸类化合物和AKG。在一些实施方案中,组合物包含D- β -羟丁酸类化合物、 α -酮丁酸类化合物和CaAKG。

[0301] 在本文所述的每个实施方案中,组合物可包含酪氨酸激酶抑制剂。在一些实施方案中,酪氨酸激酶抑制剂包括但不限于白皮杉醇、厄洛替尼、吉非替尼、索拉非尼、舒尼替尼、染料木黄酮、姜黄素、鼠尾草酚、熊果酸、黄豆苷元、木犀草素、槲皮素或衰老细胞清除剂。在一些实施方案中,酪氨酸激酶抑制剂是白皮杉醇。在一些实施方案中,酪氨酸激酶抑制剂是厄洛替尼。在一些实施方案中,酪氨酸激酶抑制剂是吉非替尼。在一些实施方案中,酪氨酸激酶抑制剂是索拉非尼。在一些实施方案中,酪氨酸激酶抑制剂是舒尼替尼。在一些实施方案中,酪氨酸激酶抑制剂是染料木黄酮。在一些实施方案中,酪氨酸激酶抑制剂是姜黄素。在一些实施方案中,酪氨酸激酶抑制剂是鼠尾草酚。在一些实施方案中,酪氨酸激酶抑制剂是熊果酸。在一些实施方案中,酪氨酸激酶抑制剂是黄豆苷元。在一些实施方案中,酪氨酸激酶抑制剂是木犀草素。在一些实施方案中,酪氨酸激酶抑制剂是槲皮素。在一些实施方案中,酪氨酸激酶抑制剂是衰老细胞清除剂。

[0302] 在一些实施方案中,酪氨酸激酶抑制剂与AKG组合在一起。在一些实施方案中,组

合物包含AKG和白皮杉醇。在一些实施方案中,组合物包含AKG和厄洛替尼。在一些实施方案中,组合物包含AKG和吉非替尼。在一些实施方案中,组合物包含AKG和索拉非尼。在一些实施方案中,组合物包含AKG和舒尼替尼。在一些实施方案中,组合物包含AKG和染料木黄酮。在一些实施方案中,组合物包含AKG和姜黄素。在一些实施方案中,组合物包含AKG和鼠尾草酚。在一些实施方案中,组合物包含AKG和熊果酸。在一些实施方案中,组合物包含AKG和黄豆苷元。在一些实施方案中,组合物包含AKG和木犀草素。在一些实施方案中,组合物包含AKG和槲皮素。在一些实施方案中,组合物包含AKG和衰老细胞清除剂。

[0303] 在一些实施方案中,酪氨酸激酶抑制剂与CaAKG组合在一起。在一些实施方案中,组合物包含CaAKG和白皮杉醇。在一些实施方案中,组合物包含CaAKG和厄洛替尼。在一些实施方案中,组合物包含CaAKG和吉非替尼。在一些实施方案中,组合物包含CaAKG和索拉非尼。在一些实施方案中,组合物包含CaAKG和舒尼替尼。在一些实施方案中,组合物包含CaAKG和染料木黄酮。在一些实施方案中,组合物包含CaAKG和姜黄素。在一些实施方案中,组合物包含CaAKG和鼠尾草酚。在一些实施方案中,组合物包含CaAKG和熊果酸。在一些实施方案中,组合物包含CaAKG和黄豆苷元。在一些实施方案中,组合物包含CaAKG和木犀草素。在一些实施方案中,组合物包含CaAKG和槲皮素。在一些实施方案中,组合物包含CaAKG和衰老细胞清除剂。

[0304] 在本文所述的每个实施方案中,组合物可包含衰老细胞清除剂。在一些实施方案中,组合物包含槲皮素。在一些实施方案中,组合物包含达沙替尼。在一些实施方案中,组合物包含青蒿素。在一些实施方案中,组合物包含漆黄素。在一些实施方案中,组合物包含槲皮素和AKG。在一些实施方案中,组合物包含槲皮素和CaAKG。在一些实施方案中,组合物包含达沙替尼和AKG。在一些实施方案中,组合物包含达沙替尼和CaAKG。在一些实施方案中,组合物包含达沙替尼和槲皮素。在一些实施方案中,组合物包含达沙替尼、槲皮素和AKG。在一些实施方案中,组合物包含达沙替尼、槲皮素和CaAKG。在一些实施方案中,组合物包含青蒿素和AKG。在一些实施方案中,组合物包含青蒿素和CaAKG。在一些实施方案中,组合物包含漆黄素和AKG。在一些实施方案中,组合物包含漆黄素和CaAKG。

[0305] 施用剂量和途径

[0306] 在一些实施方案中, α -酮戊二酸钙的量是从50mg至5000mg。在一些实施方案中, α -酮戊二酸钙的量是从100mg至2000mg。在一些实施方案中,Ca-AKG的治疗有效量是至少350mg且不大于2000mg。在一些例子(instance)中,Ca-AKG的治疗有效量是约350mg至约2000mg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是约400mg至约2000mg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是约450mg至约2000mg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是约500mg至约2000mg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是约550mg至约2000mg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是约600mg至约2000mg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是约650mg至约2000mg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是约700mg至约2000mg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是约800mg至约2000mg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是约900mg至约2000mg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是约1000mg至约2000mg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是约1100mg至约2000mg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是约1200mg至约2000mg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是约1300mg至约2000mg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是约1400mg至约2000mg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是约

1500mg至约2000mg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是约1600mg至约2000mg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是约1700mg至约2000mg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是约1800mg至约2000mg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是约1900mg至约2000mg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是约350mg至约1900mg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是约350mg至约1800mg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是350mg至约1700mg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是约350mg至约1600mg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是约350mg至约1500mg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是约350mg至约1400mg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是约350mg至约1300mg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是约350mg至约1200mg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是约350mg至约1100mg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是约350mg至约1000mg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是约350mg至约900mg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是约350mg至约800mg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是约350mg至约700mg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是约350mg至约650mg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是约350mg至约600mg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是约350mg至约550mg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是约350mg至约500mg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是约350mg至约450mg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是约350mg至约400mg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是至少约350mg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是至少约400mg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是至少约450mg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是至少约500mg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是至少约550mg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是至少约600mg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是至少约650mg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是至少约700mg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是至少约750mg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是至少约800mg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是至少约900mg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是至少约1000mg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是至少约1100mg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是至少约1200mg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是至少约1300mg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是至少约1400mg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是至少约1500mg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是至少约1600mg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是至少约1700mg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是至少约1800mg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是至少约1900mg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是至少约2000mg。

[0307] 应当理解,在前述实施方案和例子中,Ca-AKG可以被相同治疗有效量的Ca-AKG水合物取代。例示性地,在一些实施方案中,Ca-AKG水合物的量是从50mg至5000mg、从100mg至2000mg或本文所述的其他剂量范围或特定剂量。在一些实施方案中,治疗有效量是Ca-AKG一水合物。在一些实施方案中,治疗有效量是Ca-AKG半水合物。在一些实施方案中,治疗有效量是无水Ca-AKG。

[0308] 在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是至少约5mg/kg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是至少约10mg/kg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是至少约15mg/kg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是至少约16mg/kg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是至少约16.1mg/kg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是至少约16.2mg/kg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是至少约16.3mg/kg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是至少约

16.4mg/kg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是至少约16.5mg/kg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是至少约16.6mg/kg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是至少约16.7mg/kg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是至少约16.8mg/kg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是至少约16.9mg/kg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是至少约17mg/kg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是至少约18mg/kg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是至少约19mg/kg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是至少约20mg/kg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是至少约21mg/kg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是至少约22mg/kg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是至少约23mg/kg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是至少约24mg/kg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是至少约25mg/kg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是至少约28mg/kg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是至少约30mg/kg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是至少约33mg/kg。在一些例子中,Ca-AKG的治疗有效量是至少约35mg/kg。在一些实施方案中,Ca-AKG的治疗有效量是至少16.6mg/kg。

[0309] 在一些实施方案中,组合物可进一步包含维生素A。在一些例子中,组合物包含至少约100mcg的维生素A。在一些例子中,组合物包含至少约150mcg的维生素A。在一些例子中,组合物包含至少约200mcg的维生素A。在一些例子中,组合物包含至少约250mcg的维生素A。在一些例子中,组合物包含至少约300mcg的维生素A。在一些例子中,组合物包含至少约350mcg的维生素A。在一些例子中,组合物包含至少约400mcg的维生素A。在一些例子中,组合物包含至少约410mcg的维生素A。在一些例子中,组合物包含至少约420mcg的维生素A。在一些例子中,组合物包含至少约430mcg的维生素A。在一些例子中,组合物包含至少约440mcg的维生素A。部分包含至少约450mcg的维生素A。在一些例子中,该组合物包含至少约460mcg的维生素A。在一些例子中,该组合物包含至少约470mcg的维生素A。在一些例子中,该组合物包含至少约480mcg的维生素A。在一些例子中,组合物包含至少约490mcg的维生素A。在一些例子中,组合物包含至少约500mcg的维生素A。在一些例子中,组合物包含至少约550mcg的维生素A。在一些例子中,组合物包含至少约600mcg的维生素A。在一些例子中,组合物包含至少约650mcg的维生素A。在一些例子中,组合物包含至少约700mcg的维生素A。在一些例子中,组合物包含至少约750mcg的维生素A。在一些例子中,组合物包含至少约800mcg的维生素A。在一些例子中,组合物包含至少约850mcg的维生素A。在一些例子中,组合物包含至少约900mcg的维生素A。

[0310] 在一些实施方案中,组合物可进一步包含维生素D3。在一些例子中,组合物包含至少约8.5mcg的维生素D3。在一些例子中,组合物包含至少约9mcg的维生素D3。在一些例子中,组合物包含至少约9.5mcg的维生素D3。在一些例子中,组合物包含至少约10mcg的维生素D3。在一些例子中,组合物包含至少约10.5mcg的维生素D3。在一些例子中,组合物包含至少约11mcg的维生素D3。在一些例子中,组合物包含至少约11.5mcg的维生素D3。在一些例子中,组合物包含至少约12mcg的维生素D3。在一些例子中,组合物包含至少约12.1mcg的维生素D3。在一些例子中,组合物包含至少约12.2mcg的维生素D3。在一些例子中,组合物包含至少约12.3mcg的维生素D3。在一些例子中,组合物包含至少约12.4mcg的维生素D3。在一些例子中,组合物包含至少约12.5mcg的维生素D3。在一些例子中,组合物包含至少约12.6mcg的维生素D3。在一些例子中,组合物包含至少约12.7mcg的维生素D3。在一些例子中,组合物包

含至少约12.8mcg的维生素D3。在一些例子中,组合物包含至少约12.9mcg的维生素D3。在一些例子中,组合物包含至少约13mcg的维生素D3。在一些例子中,组合物包含至少约13.5mcg的维生素D3。在一些例子中,组合物包含至少约14mcg的维生素D3。在一些例子中,组合物包含至少约14.5mcg的维生素D3。在一些例子中,组合物包含至少约15mcg的维生素D3。在一些例子中,组合物包含至少约20mcg的维生素D3。在一些例子中,组合物包含至少约25mcg的维生素D3。在一些例子中,组合物包含至少约300IU的维生素D3。在一些例子中,组合物包含至少约350IU的维生素D3。在一些例子中,组合物包含至少约400IU的维生素D3。在一些例子中,组合物包含至少约450IU的维生素D3。在一些例子中,组合物包含至少约460IU的维生素D3。在一些例子中,组合物包含至少约470IU的维生素D3。在一些例子中,组合物包含至少约480IU的维生素D3。在一些例子中,组合物包含至少约490IU的维生素D3。在一些例子中,组合物包含至少约500IU的维生素D3。在一些例子中,组合物包含至少约510IU的维生素D3。在一些例子中,组合物包含至少约520IU的维生素D3。在一些例子中,组合物包含至少约530IU的维生素D3。在一些例子中,组合物包含至少约540IU的维生素D3。在一些例子中,组合物包含至少约550IU的维生素D3。在一些例子中,组合物包含至少约600IU的维生素D3。在一些例子中,组合物包含至少约650IU的维生素D3。在一些例子中,组合物包含至少约700IU的维生素D3。在一些例子中,组合物包含至少约750IU的维生素D3。在一些例子中,组合物包含至少约800IU的维生素D3。在一些例子中,组合物包含至少约850IU的维生素D3。在一些例子中,组合物包含至少约900IU的维生素D3。

[0311] 在一些实施方案中,组合物包含CaAKG和维生素A。在一些实施方案中,包含CaAKG和维生素A的组合物被施用于雄(男)性受试者。在一些实施方案中,包含CaAKG和维生素A的组合物被施用于人类男性受试者。在一些实施方案中,组合物包含Ca-AKG和维生素D3。在一些实施方案中,包含CaAKG和维生素D3的组合物被施用于雌(女)性受试者。在一些实施方案中,包含CaAKG和维生素D3的组合物被施用于人类女性受试者。

[0312] 根据本文公开的组合物可以通过多种途径施用。在一些实施方案中,组合物被配制用于经口施用。在一些实施方案中,组合物被配制用于舌下施用。在其他实施方案中,组合物被配制用于注射。在一些实施方案中,组合物被配制用于局部施用(topical administration)。

[0313] 在一些实施方案中,本文所述的化合物被配制成经口用剂型。根据本发明的两种或更多种化合物是通过将它们与例如药学上可接受的载体或赋形剂组合在一起来配制的。在各种实施方案中,根据本发明的化合物被配制成经口用剂型,包括,仅举例来说,片剂、粉剂、颗粒剂、丸剂、糖衣丸、胶囊、液体、血清、凝胶剂、溶液、糖浆、酏剂、浆浆液、悬浮液、乳剂(emulsion)等。

[0314] 经口施用形式

[0315] 在某些实施方案中,用于经口使用的含活性剂的制品是通过如下方式制备的:将一种或多种固体赋形剂与一种或多种本文所述的化合物混合,任选地研磨所得混合物,并在加入合适的辅助材料(如需要)后加工颗粒混合物,以获得片剂、丸剂或糖衣丸芯。合适的赋形剂是尤其为填充剂,诸如糖,包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇;纤维素制品,诸如:例如,玉米淀粉、小麦淀粉、大米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、微晶纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠;或其他,诸如:聚乙烯吡咯烷酮(PVP或聚维酮)或磷酸

钙。在特定实施方案中,崩解剂被任选地加入。崩解剂包括,仅举例来说,交联的交联羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或海藻酸或其盐(诸如海藻酸钠)。

[0316] 在一个实施方案中,诸如糖衣丸芯、丸剂和片剂的剂型具有一种或多种合适的包衣。在特定实施方案中,浓缩糖溶液被用于对剂型进行包覆。糖溶液任选地含有额外的组分,诸如,举例来说,阿拉伯树胶、滑石粉、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆凝胶、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆溶液以及合适的有机溶剂或溶剂混合物。染料和/或色素也可被任选地加入到包衣中用于识别目的。此外,染料和/或色素被任选地用于表征活性化合物剂量的不同组合。

[0317] 在某些实施方案中,治疗有效量的本文所述的活性剂被配制成其他固体经口用剂型。经口用剂型包括由明胶制成的推入配合(push-fit)胶囊以及由明胶和增塑剂(诸如甘油或山梨糖醇)制成的软密封胶囊。在特定实施方案中,推入配合胶囊含有与一种或多种填充剂混合的活性成分。填充剂包括,举例来说,乳糖、粘合剂(如淀粉)和/或润滑剂(如滑石粉或硬脂酸镁)以及任选的稳定剂。在其他实施方案中,软胶囊含有一种或多种溶解或悬浮在合适液体中的活性化合物。合适的液体包括,举例来说,一种或多种脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇。此外,可任选地加入稳定剂。在一些实施方案中,AKG或Ca-AKG被配制成软凝胶胶囊。

[0318] 在一些实施方案中,如Patel,RR和Patel JK,“Novel Technologies of Oral Controlled Release Drug Delivery System,”Systematic Reviews in Pharmacy,July-December 2010,Vol.1 (2),128-132中所述,AKG或CaAKG被配制成经包覆珠粒(coated bead)。

[0319] 在一些实施方案中,AKG是在凝胶帽(gel cap)中与鱼油一起配制的。在一些实施方案中,AKG或CaAKG被配制成氨基酸补充剂,其包含以下氨基酸中的一种或多种:L-组氨酸、L-异亮氨酸、L-亮氨酸、L-赖氨酸、L-甲硫氨酸、L-苯丙氨酸、L-苏氨酸或L-缬氨酸。在一些实施方案中,AKG或CaAKG是作为谷氨酸的来源添加的。

[0320] 在其他实施方案中,本文所述的活性剂被配制成经口用液体剂型。用于经口使用的示例性液体制品包括含有在合适的媒介物中的一种或多种活性成分的溶液、乳剂、血清、溶液、糖浆或悬浮液。糖浆是含有高浓度的糖或其他甜味剂的透明粘稠经口用液体,其中活性剂被增溶在药学上可接受的媒介物中。悬浮液由悬浮在药学上可接受的媒介物中的活性剂的细碎颗粒组成,其中该颗粒溶解性差。经口用乳剂含有在乳化剂(例如,碳水化合物、明胶、高分子量醇、润湿剂、胶体粘土等)帮助下以液滴形式分散在另一种不可混溶的媒介物连续相中的活性剂的液体形式。

[0321] 在一些实施方案中,活性剂被配制成半固体经口用剂型,诸如凝胶。凝胶或果冻样制剂对难以服用其他经口用剂型的老年或吞咽困难患者有特别的意义。凝胶是通过向水中加入活性剂、加入低临界浓度(例如0.5-2.5%)的胶凝剂、加热和冷却而形成。合适的胶凝剂的实例包括琼脂、明胶、角叉菜胶、酪蛋白酸钠、甘油明胶、丝纤蛋白、结冷胶、低酰基结冷胶(kelcogel)、木葡聚糖、结冷胶和果胶。

[0322] 在一些实施方案中,一种或多种活性剂被配制成食品产品。在一些实施方案中,食品产品是用于经口施用的饮料。合适的饮料的非限制性实例包括果汁、水果饮料、人工调味的饮料、人工增甜的饮料、碳酸饮品、运动饮料、液体乳制品、奶昔、冰沙或含咖啡因的饮品。在一些实施方案中,一种或多种活性剂是用于构造成用于经口施用的饮料的粉末。

[0323] 在一些实施方案中,食品产品是用于经口施用的固体食料。固体食料的合适实例包括但不限于食物棒、小吃棒、果冻豆(jelly bean)、运动凝胶、橡皮糖(gummy)、运动咀嚼物、曲奇、布朗尼(brownie)、松饼、薄脆饼干、冰淇淋棒或冷冻酸奶棒。

[0324] 在一些实施方案中,食品产品是运动饮料。在一些实施方案中,运动饮料含有活性剂和运动饮料成分,包括但不限于经过滤的水、溴化植物油、高果糖玉米糖浆、柠檬酸、果汁、盐、柠檬酸钠、磷酸二氢钾、木松香的甘油酯和人造着色剂。

[0325] 在一些实施方案中,食品产品是冰沙。在一些实施方案中,冰沙含有活性剂和冰沙成分,包括但不限于奶(牛奶、豆奶或杏仁奶)、酸奶、坚果黄油(花生、杏仁或向日葵黄油(sun butter))、蜂蜜和冰。在一些实施方案中,冰沙含有冷冻混合浆果。

[0326] 在一些实施方案中,食品产品是食物棒。在一些实施方案中,食物棒含有活性剂和食物棒成分,所述食物棒成分包括但不限于糙米糖浆、燕麦片、大豆蛋白分离物、甘蔗糖浆、烤大豆、米粉、干燥的甘蔗糖浆、不加糖的巧克力、大豆粉、燕麦纤维、高油酸葵花籽油、可可黄油、大麦麦芽提取物、海盐、天然调味剂、大豆卵磷脂和肉桂。

[0327] 在一些实施方案中,食品产品是果冻豆。在一些实施方案中,果冻豆含有活性剂和果冻豆成分,所述果冻豆成分包括但不限于蔗糖、木薯糖浆、柠檬酸、浓缩苹果汁、浓缩酸橙汁、果泥覆盆子汁、浓缩梨汁、天然调味剂、盐酸硫胺、核黄素、烟酰胺、抗坏血酸、柠檬酸钾、柠檬酸钠、乳酸钠、糖皮(confectioners glaze)、用于着色的蔬菜汁和果汁、姜黄素、蜂蜡、巴西棕榈蜡和盐。

[0328] 在一些实施方案中,食品产品是运动凝胶。在一些实施方案中,运动凝胶含有活性剂和运动凝胶成分,所述运动凝胶成分包括但不限于麦芽糊精、水、果糖、亮氨酸、海盐、柠檬酸、天然调味剂、柠檬酸钾、柠檬酸钠、碳酸钙、缬氨酸、绿茶(叶)提取物、结冷胶、异亮氨酸、葵花籽油、苯甲酸钠和山梨酸钾。

[0329] 在一些实施方案中,食品产品是橡皮糖。在一些实施方案中,橡皮糖含有活性剂和橡皮糖成分,所述橡皮糖成分包括但不限于蔗糖、葡萄糖、水、柑橘果胶、柠檬酸、柠檬酸三钠、天然调味剂(草莓)和天然着色剂(黑胡萝卜浓缩物)。

[0330] 在一些实施方案中,食品产品是运动咀嚼物。在一些实施方案中,运动咀嚼物含有活性剂和运动咀嚼物成分,所述运动咀嚼物成分包括但不限于糙米糖浆、浓缩甘蔗汁、糙米糖浆固体、果胶、用黑胡萝卜汁浓缩物着色的柠檬酸、天然调味剂、葵花籽油和巴西棕榈蜡。

[0331] 动物饲料

[0332] 在某些实施方案中,活性剂包含在饮食中,该饮食可包括也为非人类动物提供足够的营养的任何合适的宠物食品配方。例如,用于本发明的典型犬类饮食可含有约18-40%的粗蛋白、约4-30%的脂肪和约4-20%的总膳食纤维。然而,不需要这些或其他营养素的特定比例或百分比。在别处例如在US 4,045,585、US20100303968和US 3,875,304中可以找到由基础成分详细制备动物饲料的实例。在一些实施方案中,动物饲料中Ca-AKG的治疗有效量是至少约0.025%w/w至至少约10%w/w。在一些实施方案中,动物饲料中Ca-AKG的治疗有效量是至少约0.025%w/w。在一些实施方案中,动物饲料中Ca-AKG的治疗有效量是至少约0.05%w/w。在一些实施方案中,动物饲料中Ca-AKG的治疗有效量是至少约0.075%w/w。在一些实施方案中,动物饲料中Ca-AKG的治疗有效量是至少约0.1%w/w。在一些实施方案中,动物饲料中Ca-AKG的治疗有效量是至少约0.3%w/w。在一些实施方案中,动物饲料中Ca-

AKG的治疗有效量是至少约0.5%w/w。在一些实施方案中,动物饲料中Ca-AKG的治疗有效量是至少约0.8%w/w。在一些实施方案中,动物饲料中Ca-AKG的治疗有效量是至少约1%w/w。在一些实施方案中,动物饲料中Ca-AKG的治疗有效量是至少约2%w/w。在一些实施方案中,动物饲料中Ca-AKG的治疗有效量是至少约3%w/w。在一些实施方案中,动物饲料中Ca-AKG的治疗有效量是至少约4%w/w。在一些实施方案中,动物饲料中Ca-AKG的治疗有效量是至少约5%w/w。在一些实施方案中,动物饲料中Ca-AKG的治疗有效量是至少约6%w/w。在一些实施方案中,动物饲料中Ca-AKG的治疗有效量是至少约7%w/w。在一些实施方案中,动物饲料中Ca-AKG的治疗有效量是至少约8%w/w。在一些实施方案中,动物饲料中Ca-AKG的治疗有效量是至少约9%w/w。在一些实施方案中,动物饲料中Ca-AKG的治疗有效量是至少约10%w/w。

[0333] 经改变的释放

[0334] 包含任何本文所述活性剂的组合物可被配制成持续释放或缓慢释放(也被称为计时释放或受控释放)。此类组合物一般可通过例如经口、直肠或真皮内或皮下植入或通过所需靶位点处植入来施用。缓释制剂可含有被分散在载体基质中和/或容纳在由速率控制膜包围的储器中的化合物。用于此类制剂内的赋形剂是生物相容的,并且也可以是可生物降解的;优选地,该制剂提供了相对恒定的活性组分释放水平。缓释制剂内所含的剂的量取决于植入位置、释放的速率和预期持续时间以及需治疗或预防的疾患、疾病或病症的性质。

[0335] 在一些实施方案中,AKG或Ca-AKG被配制成持续释放片。

[0336] 注射剂

[0337] 在另一些其他实施方案中,本文所述的活性剂被配制成用于肠胃外注射的制剂,包括适用于弹丸注射或连续输注的制剂。在特定实施方案中,用于注射的制剂是以单位剂型(例如,在安瓿中)或在多剂量容器中提供。防腐剂被任选地添加到注射制剂中。在另一些其他实施方案中,组合物以适合于肠胃外注射的形式被配制为在油性或水性媒介物中的无菌悬浮液、溶液或乳剂。肠胃外注射制剂任选地含有配制剂,诸如悬浮液、稳定剂和/或分散剂。在特定实施方案中,用于肠胃外施用的制剂包括水溶形式的活性化合物的水溶液。在额外的实施方案中,活性剂的悬浮液被制备为适当的油性注射混悬液。用于本文所述组合物的合适的亲脂性溶剂或媒介物包括,举例来说,脂肪油(诸如芝麻油)或合成脂肪酸酯(诸如油酸乙酯或甘油三酯)或脂质体。在某些特定实施方案中,水性注射悬浮液可含有增加悬浮液粘度的物质,诸如羧甲基纤维素钠、山梨醇或右旋糖酐。任选地,混悬液含有合适的稳定剂或增加化合物的溶解度以允许制备高浓缩溶液的剂。替代地,在其他实施方案中,活性成分为用于在使用前用合适的媒介物(例如,无菌无热原水)构造的粉末形式。

[0338] 局部产品

[0339] 在另一些其他实施方案中,活性剂是局部施用的。本文所述的化合物被配制成多种可局部施用的组合物,诸如溶液、悬浮液、洗剂、凝胶、泡沫、血清、糊剂、含药棒、香膏(balm)、霜剂或膏剂。此类组合物任选地含有增溶剂、稳定剂、张力增强剂、缓冲剂和防腐剂。

[0340] 本文所公开的组合物可被配制成用于局部施加的乳剂。乳剂含有一种分布在第二液体的主体中的液体。乳剂可为水包油的乳剂或油包水的乳剂。油相和水相中的一者或两者可含有一种或多种表面活性剂、乳化剂、乳剂稳定剂、缓冲剂和其他赋形剂。油相可含有

其他油性的药理学上批准的赋形剂。合适的表面活性剂包括但不限于阴离子表面活性剂、非离子表面活性剂、阳离子表面活性剂和两性表面活性剂。用于局部施加的组合物还可包含至少一种合适的悬浮剂、抗氧化剂、螯合剂、软化剂或湿润剂。

[0341] 在某些实施方案中,包含活性剂的组合物被配制用于使用绷带或透皮贴剂局部施用,或者被配制为粉末/滑石粉或其他固体、液体、喷雾剂、气溶胶、膏剂、泡沫剂、霜剂、凝胶或糊剂。这优选地为受控释放制剂或持续释放制剂的形式,其可局部施用或通过真皮内或皮下方式直接注射到与待治疗区域相邻或待治疗区域内的皮肤中。活性组合物也可以通过离子电渗疗法递送。防腐剂可被用于阻止真菌和其他微生物的生长。合适的防腐剂包括但不限于苯甲酸、对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸钠、丙酸钠、苯扎氯铵、苄索氯铵、苯甲醇、氯化十六烷基吡啶、氯丁醇、酚、苯乙醇、硫柳汞及其组合。

[0342] 护发产品

[0343] 在一些实施方案中,根据本发明的活性剂被配制护发产品。在一些实施方案中,护发产品中的活性剂包括 α -酮戊二酸盐。可用于施用两种或更多种化合物的护发产品的实例包括洗发剂、调理剂(conditioner)、喷发剂或保湿剂。在一些实施方案中, α -酮戊二酸类化合物被配制在洗发剂中。洗发剂是包含表面活性剂(例如十二烷基硫酸钠)和其他专门被选择用于去除毛干和头皮上的表面油脂、污垢和皮肤碎屑的添加剂的制品。示例性的液体洗发剂制剂将是含有40%十二烷基硫酸钠、2-4%氯化钠(调整到所需粘度)、有效量的2种或更多种化合物、防腐剂和任选的香料或着色剂的水溶液。调理剂或保湿剂是包含调理物质或保湿物质的制品,其在水的存在下粘附到毛发上。适用于调理剂的调理物质或保湿物质的实例包括季铵化表面活性剂、阳离子聚合物、硅酮化合物(例如聚二甲基硅氧烷、环甲硅油;)、软化剂和湿润剂。示例性的喷发剂包含作为稀释剂的缓冲水和乙醇的近50:50混合物,以及低浓度的保湿剂(例如甘油)、调理剂和毛发定型聚合物(例如PVP K-30)。

[0344] 在一些实施方案中,AKG被配制为男用护发产品。在一些实施方案中,男用AKG护发产品被用于使毛发再生长。在一些实施方案中,AKG是AKG的酯。在一些实施方案中,AKG的酯是AKG的甲酯。在一些实施方案中,AKG的酯是AKG的二甲酯。在一些实施方案中,所述酯是AKG的乙酯。在一些实施方案中,所述酯是AKG的二乙酯。在一些实施方案中,男用AKG护发产品进一步包含维生素A化合物。在一些实施方案中,维生素A化合物选自视黄醇酯、视黄醇、视黄醛、视黄酸和视黄酸盐组成的组。在一些实施方案中,男用AKG护发产品进一步包含维生素E化合物。在一些实施方案中,维生素E化合物是 α -生育酚。在一些实施方案中,男用AKG护发产品进一步包含二氢槲皮素-糖苷。在一些实施方案中,男用AKG护发产品进一步包含一种或多种赋形剂。

[0345] 在一些实施方案中,男用AKG护发产品被配制为泡沫剂。在一些实施方案中,所述泡沫剂是与米诺地尔一起配制的。在一些实施方案中,米诺地尔以5%w/w被配制为泡沫剂。在一些实施方案中,泡沫剂含有额外的成分,包括但不限于丁烷、丁基化羟基甲苯、鲸蜡醇、柠檬酸、甘油、异丁烯、乳酸、聚山梨醇酯60、丙烷、纯化水、SD醇40-B、硬脂醇。

[0346] 在一些实施方案中,男用AKG护发产品被配制为洗发剂。在一些实施方案中,洗发剂包含米诺地尔。在一些实施方案中,洗发剂包含生物素。在一些实施方案中,洗发剂包含酮康唑。在一些实施方案中,洗发剂包含摩洛哥坚果油。在一些实施方案中,摩洛哥坚果油

包含生育酚、酚类、胡萝卜素、角鲨烯和脂肪酸。在一些实施方案中,脂肪酸是80%的不饱和脂肪酸。在一些实施方案中,酚类包括咖啡酸、橄榄苦苷、香草酸、酪醇、儿茶酚、间苯二酚、(-)-表儿茶素和(+)-儿茶素。

[0347] 在一些实施方案中,男用AKG护发产品是与包含马曲金肽(matrikine)、芹菜素和齐墩果酸的制剂组合使用。

[0348] 在一些实施方案中,男用AKG护发产品是与包含丁二醇、水、右旋糖酐、乙酰四肽-3和红花轴草(三叶草)花提取物的制剂组合使用。

[0349] 在一些实施方案中,男用AKG护发产品是与包含水解的植物蛋白pg-丙基硅烷三醇和水的制剂组合使用。

[0350] 在一些实施方案中,男用AKG护发产品是与包含二氢槲皮素-糖苷、表没食子儿茶素没食子酸酯-糖苷、甘氨酸、氯化锌、偏亚硫酸氢盐、甘油和水的制剂组合使用。在一些实施方案中,二氢槲皮素-糖苷是以约0.005%配制。在一些实施方案中,表没食子儿茶素没食子酸酯-糖苷是以约0.0009%配制。在一些实施方案中,甘油是以约0.005%配制。在一些实施方案中,氯化锌是以约0.002%配制。在一些实施方案中,偏亚硫酸氢盐是以约0.015%配制。在一些实施方案中,甘油是以约50%配制。

[0351] 在一些实施方案中,男用AKG护发产品是与毛发再生长片剂组合使用。在一些实施方案中,所述毛发再生长片剂包含aminomar海洋复合物、维生素C、锌和马尾茎提取物。

[0352] 在一些实施方案中,AKG和维生素D被配制成女用护发产品。在一些实施方案中,女用AKG和维生素D护发产品被用于使毛发再生长。在一些实施方案中,维生素D包含维生素D₂。在一些实施方案中,维生素D包含维生素D₃。在一些实施方案中,维生素D包含维生素D₄。在一些实施方案中,维生素D包含维生素D₅。在一些实施方案中,维生素D包含维生素D₁。在一些实施方案中,女用AKG和维生素D护发产品进一步包含维生素A化合物。在一些实施方案中,维生素A化合物选自视黄醇酯、视黄醇、视黄醛、视黄酸和视黄酸盐组成的组。在一些实施方案中,女用AKG和维生素D护发产品进一步包含维生素E化合物。在一些实施方案中,维生素E化合物是α-生育酚。在一些实施方案中,女用AKG和维生素D护发产品进一步包含二氢槲皮素-糖苷。在一些实施方案中,女用AKG和维生素D护发产品进一步包含一种或多种赋形剂。

[0353] 在一些实施方案中,女用AKG和维生素D护发产品被配制为泡沫剂。在一些实施方案中,所述泡沫剂是与米诺地尔一起配制的。在一些实施方案中,米诺地尔以5%w/w被配制为泡沫剂。在一些实施方案中,所述泡沫剂含有额外的成分,包括但不限于丁烷、丁基化羧基甲苯、鲸蜡醇、柠檬酸、甘油、异丁烯、乳酸、聚山梨醇酯60、丙烷、纯化水、SD醇40-B、硬脂醇。

[0354] 在一些实施方案中,女用AKG和维生素D护发产品被配制为洗发剂。在一些实施方案中,洗发剂包含米诺地尔。在一些实施方案中,洗发剂包含生物素。在一些实施方案中,洗发剂包含酮康唑。在一些实施方案中,洗发剂包含摩洛哥坚果油。在一些实施方案中,摩洛哥坚果油包含生育酚、酚类、胡萝卜素、角鲨烯和脂肪酸。在一些实施方案中,脂肪酸是80%的不饱和脂肪酸。在一些实施方案中,酚类包括咖啡酸、橄榄苦苷、香草酸、酪醇、儿茶酚、间苯二酚、(-)-表儿茶素和(+)-儿茶素。

[0355] 在一些实施方案中,女用AKG和维生素D护发产品是与包含马曲金肽(matrikine)、

芹菜素和齐墩果酸的制剂组合使用。

[0356] 在一些实施方案中,女用AKG和维生素D护发产品是与包含丁二醇、水、右旋糖酐、乙酰四肽-3和红车轴草(三叶草)花提取物的制剂组合使用。

[0357] 在一些实施方案中,女用AKG和维生素D护发产品是与包含水解的植物蛋白pg-丙基硅烷三醇和水的制剂组合使用。

[0358] 在一些实施方案中,女用AKG和维生素D护发产品是与包含二氢槲皮素-糖苷、表没食子儿茶素没食子酸酯-糖苷、甘氨酸、氯化锌、偏亚硫酸氢盐、甘油和水的制剂组合使用。在一些实施方案中,二氢槲皮素-糖苷是以约0.005%配制。在一些实施方案中,表没食子儿茶素没食子酸酯-糖苷是以约0.0009%配制。在一些实施方案中,甘油是以约0.005%配制。在一些实施方案中,氯化锌是以约0.002%配制。在一些实施方案中,偏亚硫酸氢盐是以约0.015%配制。在一些实施方案中,甘油是以约50%配制。

[0359] 在一些实施方案中,女用AKG和维生素D护发产品是与毛发再生长片剂组合使用。在一些实施方案中,毛发再生长片剂包含aminomar海洋复合物、维生素C、生物素和铁。

[0360] 施用方案和时间表

[0361] 在一些实施方案中,所述活性剂中的一种或多种是分开施用的。在一些实施方案中,分开施用的活性剂是以单独的剂量单位(例如丸剂、糖衣丸、片剂)施用。在一些实施方案中,分开施用的活性剂是通过单独的施用途径施用。在某些实施方案中,所述活性剂中的两种或更多种是分开施用的。在某些实施方案中,所述活性剂中的三种是分开施用的。在某些实施方案中,分开施用的活性剂不是同时施用的。

[0362] 在某些实施方案中,未同时施用的活性剂是在限定的窗口内施用的。在特定实施方案中,限定的窗口是48、36、24、12或6小时。在一些实施方案中,所述活性剂中的一种或多种、两种或更多种,或三种是在限定的窗口内施用的。

[0363] 在一些实施方案中,用于治疗的活性剂或其组合物是在特定治疗期施用的。在一些实施方案中,活性剂或其组合物是在慢性治疗期,即在延长的时间段内(包括贯穿患者生命的持续时间)施用,以便改善或以其他方式控制或限制患者疾病或疾患的症状。在治疗期内,用于治疗的活性剂或其组合物是按特定时间表施用的。

[0364] 在进一步的实施方案中,活性剂或其组合物是按每天一次、二次、三次或四次施用的。在一些实施方案中,组合物每日施用一次。在一些实施方案中,组合物每日施用两次。在一些实施方案中,组合物每日施用三次。在一些实施方案中,组合物每日施用四次。在一些实施方案中,活性剂或其组合物在早晨和晚上施用。在一些实施方案中,活性剂或其组合物每周施用一次、两次、三次或四次。在一些实施方案中,活性剂或其组合物每月施用一次、二次、三次或四次。

[0365] 在一些实施方案中,活性剂或其组合物被施用至少两个月。在一些实施方案中,活性剂或其组合物被施用至少三个月。在一些实施方案中,活性剂或其组合物被施用至少四个月。在一些实施方案中,活性剂或其组合物被施用至少五个月。在一些实施方案中,活性剂或其组合物被施用至少六个月。在一些实施方案中,活性剂或其组合物被施用至少七个月。在一些实施方案中,活性剂或其组合物被施用至少八个月。在一些实施方案中,活性剂或其组合物被施用至少九个月。在一些实施方案中,活性剂或其组合物被施用至少十个月。在一些实施方案中,活性剂或其组合物被施用至少十二个月。在一些实施方案中,活性剂或

其组合物被施用至少十四个月。在一些实施方案中,活性剂或其组合物被施用至少十六个月。在一些实施方案中,活性剂或其组合物被施用至少十八个月。在一些实施方案中,活性剂或组合物一年内服用至少三个月。在一些实施方案中,活性剂或组合物每六个月服用一个月。

[0366] 实施例

[0367] 实施例1:AKG对虚弱、寿命和健康期的影响

[0368] 动物圈养和饮食

[0369] 所有小鼠都按12小时光/暗循环圈养并被保持在20-22℃下。给小鼠维持常规小鼠饮食(Teklad的经辐照的18%蛋白饮食-2918),直到治疗开始时它们达到18月龄。经AKG治疗的动物终生接受补加2% (w/w) AKG的2918饮食,而对照组维持标准2918饮食。纯2-氧代戊二酸钙是在2918饮食的制造过程中被均匀混合的。健康期和寿命研究的主要终点是自然死亡。两个独立的C57BL6/J小鼠队列为大约14月龄。所有动物都按12小时光/暗循环圈养并圈养在20-22℃的无病原体设施中。小鼠在常规小鼠饮食(Teklad的经辐照的Global 18%蛋白质-2918)下老化,直到它们准备好进行实验。将小鼠分组圈养(每笼最多5只),并隔离攻击性雄性小鼠以防止打架。所有寿命和健康期实验都在约18月龄开始。动物最初基于排队,然后分组。AKG治疗组接受补充了α-酮戊二酸钙的饮食(2%w/w,2918)。纯α-酮戊二酸钙是在辐照和粒化之前在2918饮食制造过程中被均匀混合的。每天对小鼠进行检查,并按照兽医工作人员的指示对非危及生命的疾患进行用药治疗。

[0370] 试验小鼠在18月龄被喂食AKG(2% (w/w) 或标准饮食。研究包括两个队列(总共n=182只动物) 和一个处死组(n=12)。队列1小鼠被用于衰弱指数测量和寿命。队列2小鼠在相同年龄开始饮食,以复制生存、代谢研究和补充老化研究。观察小鼠直至自然死亡。

[0371]	队列 1	n=90 只动物 (n=44 只雌性和 n=46 雄性) 治疗开始时的年龄: 18 月龄 治疗持续时间: 终生	测量 31 项临床相关虚弱指数(FI) 寿命
	队列 2	n=93 只动物 (n=45 只雌性和 n=48 雄性) 治疗开始时的年龄: 18 月龄 治疗持续时间: 终生	寿命 体重和身体成分 代谢笼 心脏功能
	处 死 组 (Sacrificed group)	n=12(雌性) 治疗开始时的年龄: 17 月龄 治疗雌性时间: 3 个月	血液和组织采集

[0372] 生存

[0373] 健康期和寿命研究的主要终点是自然死亡或每日检查发现死亡的小鼠或安乐死(针对被认为在接下来的48小时不太可能存活并且极度不适的小鼠)时的年龄。安乐死的标

准基于兽医根据AAALAC指南并且仅在考虑动物的疾患的情况下作出的独立评估。重度嗜睡、迅速的体重损失(在两周内>20%)、重度的腹部膨胀和身体状况得分伴疼痛迹象(面部疼痛表情)、尽管受到刺激仍无法移动、重度肿瘤溃疡或出血、体温下降严重伴呼吸频率异常。对发现死亡或被安乐死的动物进行尸体解剖以获得病理得分。没有对该群体进行侵入性测量, n=180只动物(两个90只动物的队列)。处死组在被购买时为14月龄, 将其作为基线并在接下来的一周进行分组。n=12只小鼠要么接受Teklad-2918要么接受补充2%w/w AKG的2918。处理3个月后处死动物并收集组织。在研究持续期间每两周和每两个月测量一次摄食量和体重。

[0374] 老化指数(衰弱指数)

[0375] 对于评估的主观性质, 所有测量都被完全设盲。这些评估指示年龄相关的健康恶化, 并且包括对动物肌肉骨骼系统、前庭耳蜗/听觉系统、眼和鼻系统、消化系统、泌尿生殖系统、呼吸系统、不适体征、体重和体表温度的评价。如果没有观察到虚弱迹象并且动物在该表型方面是健康的, 则指定为0。中度表型和重度表型分别被评分为0.5和1。使用用于研究的标准偏差(表2)对温度和体重的损失进行评分。除温度和体重外, 所有表型均按前文Whitehead, J.C等人所述的那样进行评分。温度和体重评分: 简而言之, 对于体重和温度, 使用新的量表得分; 使用我们自己的基线数据集(在18月龄的小鼠开始治疗之前收集的数据)专门地按性别计算平均值和标准偏差(STDEV)。一个STDEV内的温度或体重下降(图3B和图3D)被评分为(0), 大于1个STDEV但小于2个STDEV的下降将被评分为(0.5), 而大于2个STDEV的任何下降都被评分为(1)。

[0376] 表2: 老年小鼠的被评估的缺陷列表-虚弱指数。

[0377]	体被: 1. 脱发 2. 毛皮颜色损失 3. 皮炎 4. 胡须损失 5. 被毛状况 (Coat condition)	前庭耳蜗/听觉: 14. 前庭紊乱 15. 听力损失 16. 白内障 17. 眼分泌物/肿胀 18. 小眼畸形 19. 角膜混浊 20. 视力损失 21. 恫吓反射 22. 鼻分泌物	呼吸系统: 呼吸频率/深度
	身体/肌肉骨骼:	消化/泌尿生殖:	不适及其他:

[0378]	6. 肿瘤	23. 咬合不正	28. 小鼠面部疼痛表情
	7. 腹部膨胀	24. 直肠脱垂	29. 竖毛
	8. 脊柱后凸	25. 阴道/子宫/阴茎脱垂	30. 体温*
	9. 尾部变硬	26. 腹泻	31. 体重*
	10. 步态障碍		
	11. 震颤		
	12. 前肢握力		
	13. 身体状况得分		

[0379] 统计分析

[0380] Python软件被用于提取所有健康期数据并创建与R软件兼容的文件用于分析。使用R、GraphPad Prism 7和OASIS 2软件分析数据。利用对数秩 (Mantel-Cox) 检验分析Kaplan-Meier曲线,并且对最大寿命分析(90%生存)执行fisher精确检验。利用双尾Student t检验分析对照组和AKG治疗组之间每个时间点的评分。使用双因素方差分析(ANOVA)和Bonferroni事后校正正在发病率曲线之间进行分析。在18月龄基线时测量死亡率曲线图的曲线下面积(AUC)。利用AUC的变化计算发病率的减缩百分比。

[0381] 炎性细胞因子和趋化因子

[0382] 从幼年(18月龄)、老年对照和AKG喂养(29月龄)动物的颈静脉收集血样。使用多重珠阵列技术(MD31)测量样本的血清中的可溶性细胞因子和趋化因子。

[0383] 代谢数据

[0384] 代谢是应用间接量热法测量的。使用Promethion代谢笼系统-Sable Systems International。该系统配备了用于测量O₂(消耗)和CO₂(产生)的GA-3小型哺乳动物气体分析仪。在连续4天(96小时)期间同时记录能量消耗、摄食量、水消耗量、体重、体力活动和自愿锻炼。在开始记录前一天,将小鼠单独圈养在代谢笼中并使其适应它们的环境。使用Sable System Expedata-P数据分析软件分析数据。随后,利用免费网络工具CalR软件使用间接量热法进行实验分析,以分析原始数据,生成一些图表并运行统计分析。使用定量核磁共振机(EchoMRI-2012,Echo Medical Systems)进行全身组成分析。

[0385] 经胸超声心动图

[0386] 使用高分辨率(32-55MHz)Visualsonics Vevo 2100微超声系统和超声心动描记探头(MS-400)进行经胸超声心动图超声心动图检查。将单个小鼠置于加热垫(37℃)上,并在测量期间使用少量镇静剂(0.5%异氟醚-氧气)使动物麻痹(最小化心脏抑制副作用)。进行多普勒成像、2D和M型超声心动图检查以评估心脏形态测量、收缩功能和平均基线心肌性能指数(MPI)。

[0387] 跑台疲劳测试

[0388] 由于小鼠年龄较大(28月龄),因此针对本研究调整了初始速度和加速度。在实际实验之前,以5m/min连续三天对所有小鼠进行训练并使其适应环境10分钟。实验当天,使小鼠以5m/min预热3min,然后将速度加快1.5m/min-2。利用吹空气(Air puffs)作为维持动物活跃的刺激。一旦小鼠筋疲力尽(筋疲力竭的迹象包括呼吸沉重、驼背以及尽管吹了10次空

气,但动物仍不愿踏上跑步机带),就记录最大速度和距离。

[0389] 蛋白质印迹

[0390] 使小鼠禁食过夜,第二天早上解剖组织:心脏、肺、肾、脂肪组织(雌性的内脏脂肪,小心地沿着附睾和子宫)和皮肤(背部皮肤,在头部和尾部中间的脊柱上)并立即在液氮中冷冻。使用Omni TH匀浆器(Omni International)在冰上将组织匀浆于放射免疫沉淀试验(RIPA)缓冲液中;300mM NaCl、1.0%NP-40、0.5%脱氧胆酸钠、0.1%SDS、50mM Tris(pH 8.0)、蛋白酶抑制剂混合液(Roche)和磷酸酶抑制剂2、3(Sigma)。将样本在4℃下以13,200rpm离心10分钟。使用去污剂相容(DC)的蛋白质测定法(Bio-Rad)评估上清液的蛋白质含量。通过SDS-PAGE分离出等量的蛋白质(4%-12%Bis-Tris梯度凝胶,Invitrogen),将其转移到硝酸纤维素膜上,并与蛋白质/磷蛋白特异性抗体一起孵育。使用针对磷酸化rsS6^{S240/244}(5364)、Akt^{S473}(4058)、S6(2217)、Akt(4691)和甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH; 2118)的抗体。使用Amersham增强化学发光(ECL)检测系统(GE Healthcare)显示蛋白质条带,并通过ImageJ软件进行量化。

[0391] RT-PCR

[0392] 对于体内研究,从描述为处死组的12只动物中收集组织。使用金属珠粒结合高速摇动(Tissuelyser Qiagen,20赫兹,6分钟),将组织匀浆于1ml Invitrogen TRIzol™试剂中。在匀浆步骤之前,用枪(pistol)和液氮将皮肤样本粉碎。对匀浆的组织执行氯仿提取和乙醇沉淀以提取RNA。评估RNA质量和数量,并如所描述的那样合成cDNA。使用罗氏通用探针库系统(Indianapolis,IN,USA),通过实时定量PCR对基因表达进行量化。引物组(0.1μM)如下:1)p16 F:5'-AACTCTTTCGGTCGTACCCC-3'和R:5'-TCCTCGCAGTTCGAATCTG-3',采用定制设计探针:5'-/56-FAM/AGG TGA TGA/ZEN/TGATGGGCAACGTTTAC/3IABkFQ-3';2)p21 R:5'-TTTGCTCCTGTGCGGAAC-3'和F:5'-TTGCCAGCAGAATAAAAGGTG-3',采用探针#9。将转录水平针对作为内源性对照的β-葡萄糖醛酸酶(GUSB)作归一化。

[0393] 结果

[0394] 给C57Bl/6小鼠喂食普通饲料,直到它们在寿命第540天时开始采用含有CaAKG的饮食。该小鼠在18月龄时被喂食AKG或标准饮食。研究由两个队列(总共n=182只动物)和一个处死组(n=12)组成。队列1小鼠被用于所有衰弱指数测量和寿命。队列2小鼠在相同年龄开始饮食,以复制生存、代谢研究和补充老化研究。评估这两个小鼠队列,每个队列由45只雌性和45只雄性(总共180只动物)组成。在这里我们报告,补充有2%CaAKG(w/w)的饮食提高了两个独立的老年小鼠队列的存活期(图2A,P=0.032,P=0.022)。在第一队列中,从治疗开始,中位寿命和存活期(第90百分位数死亡率时的年龄)分别延长了9.7%和20%。从喂食CaAKG开始,雌性小鼠的存活期提高了19.4%(图2B,P=0.02,以及表3)。虽然,雄性小鼠存活期的提高没有显著性(图2C,P=0.18和P=0.15),但它延长了9.4%(图2C和表3)。这些发现在小鼠的第二队列中重复出现,虽然一些小鼠仍然活着,但雌性的中位寿命延长了9.6%,雄性的中位寿命延长了10.4%(P=0.037,P=0.15)。

[0395] 表3:AKG对寿命的影响。

[0396]

		50% 死亡率时的年 龄(天)		90% 死亡率时的年 龄(天)		100% 死亡率时的年 龄(天)	
		队列 1	队列 2	队列 1	队列 2	队列 1	队列 2
型 養	对照	876	870	1015	958	1016	--
	AKG	932	902	1109	--	1116	--
	从研究开始起存 活期增加的百分 比(AKG 与对照)	16.6%	9.6%	19.7%	--	21%	--
	从出生起存活期 增加的百分比 (AKG 与对照的 对比)	6.3%	3.7%	9%	--	10%	--
型 養	对照	955	839	1068	--	1109	--
	AKG	995	870	1155	--	1173	--
	从研究开始起存 活期增加的百分 比(AKG 与对照 的对比)	9.6%	10.4%	16.4%	--	11.2%	--
	从出生起存活期 增加的百分比 (AKG 与对照的 对比)	4.2%	3.7%	8%	--	6%	--

[0397]

型 養 以 性 雄 并 合	对比)						
	对照	938	839	1019	--	1094	--
	AKG	977	870	1116	--	1173	--
	从研究开始起存 活期增加的百分 比(AKG 与对照 的对比)	9.7%	10.4	20.2%	--	14.2%	--
型 養 以 性 雄 并 合	从出生起存活期 增加的百分比 (AKG 与对照的 对比)	4.1%	3.7%	9.5%	--	7.2%	--

[0398] 为了评估健康期,应用了基于临床相关虚弱指数的测量。虚弱指数(FI)由31种表型组成,这些表型是年龄相关的健康恶化的指示剂(indicator),每种表型均根据其严重性以0、0.5或1的量表被评分。收集体重和体表温度并将其转换为相同的评分量表(表2)。所有评分均以盲法进行。

[0399] 该31项指标共享人类虚弱指数的许多特征,并且已被报道随着小鼠和人类的老化而类似地进展。大约每八周重复测量一次,分别为我们提供了雄性组和雌性组的八组和七组数据。为了建立基线临床评估,在第18个月的治疗临开始之前收集数据集(图4A-图4D)。总虚弱得分是31种虚弱表型的总和,指示易发生不良健康结局的几率(其与发病率相当)增加的状态。在雌性和雄性动物中,CaAKG降低了不同老化表型的发生率和严重性并延迟了发病率(图4A至图4B)。雄性动物在11个月的CaAKG补充后开始表现出显著的健康改善,这种改善持续到33月龄时进行的最后一次测量($P<0.01$, $P<0.05$,图4A)。雌性动物在9个月的治疗后表现出显著改善,并且在治疗后11个月再次表现出显著改善($P<0.001$, $P<0.05$,图4B)。

[0400] 为了确定哪些老化表型受到的影响最大,在不同时间点比较了各个虚弱指示剂(图4C和图4D)。CaAKG治疗显著降低了雄性的多种老化表型的严重性,包括:握力损失、步态障碍、平衡损失(前庭紊乱)、面部疼痛表情(疼痛评估)、恫吓反射损失、听力损失、眼分泌物、被毛状况差、身体状况差、尾巴变硬和呼吸频率异常(图4C)。在雌性中,显著降低了竖毛、面部疼痛表情、脱发、毛皮颜色损失、被毛状况差、握力损失、步态障碍、直肠脱垂和体重损失(图4D)。

[0401] 这两种性别的动物的健康改善在大约动物的中位寿命时最为明显。在受CaAKG影响的虚弱指标中,雌性毛皮颜色的与年龄有关的变化尤为明显。CaAKG治疗可逆转第一队列中的年龄依赖性毛发变灰,然而在雌性动物的第二队列中,CaAKG治疗仅阻止毛发变灰,没有检测到逆转作用(图5A至图5D)。接近中位寿命的经CaAKG治疗的雌性和雄性动物的步态改善与代谢笼中自主运动活动增加一致(图6A至图6B)。CaAKG治疗组的氧耗量、二氧化碳产生量和能量消耗水平显著降低。二氧化碳产生量的减少在生命后期得以保留(未示出)。报告了老年人类和啮齿动物出现与年龄有关的晚期体重损失,这与发病率相关联。来自小鼠的第二队列的数据证实了两种性别的与年龄有关的体重损失,并且我们观察到AKG在雄性小鼠中更好地保持体重(P 值 <0.001 ,图3B,图3D)。并非所有表型都得到改善,为了研究心脏和运动功能,运行了跑台疲劳测试和心脏超声心动图检查。没有检测到CaAKG治疗的显著不良变化(图8A至图8L)。

[0402] 由于哺乳动物中与年龄有关的表型发作年龄可能非常不均一,因此虚弱数据集不仅作为时间的函数来绘制,而且还通过对10百分位数内的得分进行分箱(bin)而与每只小鼠的寿命成比例地绘制(例如将在动物寿命的60%和70%之间收集的得分分箱并以65%绘制), (图9A至图9B)。这进一步调整了关于动物的生物年龄的评估。

[0403] 正如所示,AKG治疗降低了动物虚弱并易发生不良健康结局的生命比例(作为虚弱曲线下面积来确定的,并且经计算得出雌性减少52%,雄性减少40%,图9A至图9B, $P<0.01$)。健康生命天数的这种改善不成比例地大于寿命的增加。年龄相关的疾病伴随着慢性炎症,这一般与年龄相关的功能衰退有关。测量了老年雌性小鼠(29月龄)血清中30种炎性细胞因子的水平。在未经治疗的小鼠中,大多数细胞因子的水平都会增加;然而,给动物喂食CaAKG基本上难以治疗这些变化(图10A)。数据示出了具体地针对IL-3、IL-7、TNF α 和MIP-1 β 的显著变化(图10B)。

[0404] 实施例2:AKG对SASP表型的影响

[0405] 细胞培养

[0406] IMR-90胎儿肺成纤维细胞是从ATCC获得,将该细胞在37℃下在3%O₂和5%CO₂中培

养。使用了补充有10%胎牛血清和链霉素/青霉素的Dulbecco改良伊格尔培养基 (DMEM)。实验期间每2天更换一次培养基。对于损伤诱导的衰老,用0或10Gy的电离辐照 (IR) 剂量照射细胞。同时用PBS (对照) 或1mM AKG处理细胞10天,每2天更换一次培养基。所有试验均在照射后10天进行。

[0407] EdU (5-乙炔基-2'-脱氧尿苷) 染色增殖试剂盒 (iFluor 488) ab219801被用于检测细胞增殖。如所述的,针对衰老相关的3-gal (SA-3-gal) 标记物对细胞进行染色。通过用PBS洗涤并在含有0.2%血清的DMEM中孵育4天,使非衰老细胞 (已经历少于35次群体倍增) 休眠。具有>80%SA-3-gal阳性细胞和≤4%EdU阳性细胞的培养物被认为是衰老的。

[0408] ELISA

[0409] 通过将细胞在PBS中洗涤3次并将它们在含有青霉素/链霉素的无血清DMEM中孵育24小时来制备条件培养基。除去条件培养基并将细胞胰蛋白酶化以进行细胞计数。然后将条件培养基离心以去除细胞碎片,并将上清液用于ELISA。使用来自R&D (#D06050) 的试剂盒和程序执行IL-6ELISA。将所得数据针对细胞数目作归一化。

[0410] RT PCR

[0411] 对于细胞培养实验,使用ISOLATE II RNA小型试剂盒 (Bioline#BIO-52073) 分离RNA。使用NanoDrop™ 1000分光光度计测量 (Thermo Scientific) 评估RNA质量和数量。根据制造商的方案Superscript II (Invitrogen, Carlsbad, USA), 使用随机引物和iScript RT试剂从500ng RNA合成总cDNA。使用Roche通用探针库系统 (Indianapolis, IN, USA) 从cDNA测定基因表达。将所有值针对β-肌动蛋白作归一化。

[0412] 结果

[0413] 衰老细胞在老年小鼠的不同组织中积累。这些细胞通过获得衰老相关分泌表型 (SASP) 导致年龄相关的慢性炎症,并且它们的去除可延长寿命。尽管在一些组织中观察到衰老标记物水平降低的趋势,但没有观察到衰老标记物的显著变化 (图11A)。进行了细胞培养研究以探索NaAKG在原代成纤维细胞中的可能影响。虽然没有观察到衰老形成的变化,但与图10A至图10B中观察到的体内发现一致,检测到一系列炎性细胞因子的显著减少,表明AKG可以改变SASP并减轻炎症而不影响衰老细胞的形成 (图11B)。具体而言,还检测到IL-1b、IL-6、CCL2和MMP3的减少,而β-gal和p21没有任何变化 (图11C至图11D)。

[0414] 实施例3:示例性经口用制剂

[0415] 经口用制剂诸如片剂可用于患者治疗或获得临床数据。片剂可以是在8-12小时期间释放活性成分的持续释放片剂。在此实施例中,产品片剂为0.500"圆形和0.290"厚度。该制剂可包含维生素A (作为棕榈酸视黄酯)、维生素D3、钙 (呈α-酮戊二酸钙一水合物的形式)、α-酮戊二酸钙一水合物、异麦芽酮糖醇、植物蜡 (巴西棕榈蜡和/或米糠蜡)、硬脂酸、硬脂酸镁和硅石。

[0416] 可针对男性和女性使用不同的制剂。例如,对于男性,制剂可包含:维生素A-450mcg、钙-95mg和α-酮戊二酸钙一水合物-500mg。女性制剂可包含:维生素D3-12.5mcg、钙-95mg和α-酮戊二酸钙一水合物-500mg。

[0417] 实施例4:示例性患者实验或临床试验

[0418] 该研究是一项开放标签的随机研究,以获取有关Rejuvant膳食补充剂产品的安全性和生物标记物数据。该研究可具有如下表所概述的四个组。第1-4组按性别划分,每组接

受特定于性别的试验用产品。第1组和第3组每天服用两片市售食用份量的特定于性别的试验用产品。第2组和第4组每天服用三片特定于性别的试验用产品;这些组提供了比推荐剂量更大的服务规格的数据。所有组都服用试验用产品六到九个月。参与者在四个时间点接受评估:研究开始、3个月、6个月和9个月。每次访视时都将进行生命体征评估(身高、体重、血压、脉搏),测量血液化学、血红蛋白A1C、C反应蛋白和尿酸。此外,每次访视时都会采集血液样本以进行代谢物分析。在访视1和4时,收集唾液样本用于DNA甲基化分析。

[0419] 医生检查、血液化学、血红蛋白A1C、C反应蛋白、尿酸水平和调查问卷可以评估试验用产品的安全性。这些数据被用于评估研究过程期间参与者代谢的变化。血液化学和代谢物数据被用于通过一种或多种已公开的算法计算参与者的生物年龄。唾液的DNA甲基化分析决定了DNA甲基化的程度(CpG二核苷酸的胞嘧啶被甲基化)。DNA甲基化的程度与老化有相互关系,并被用作参与者生物年龄的另一种量度。

[0420] 入选标准:

[0421] • 45-65岁男性

[0422] • 45-65岁女性

[0423] 排除标准:

[0424] • 生育年龄的女性

[0425] • 怀孕的女性

[0426] • 哺乳期女性

[0427] • 糖尿病

[0428] • 充血性心脏病

[0429] • 前一年心肌梗塞

[0430] • 正在接受癌症治疗

[0431] • 病态肥胖

[0432] 临床试验中的患者组

组别	供试品	志愿者数量	性别	剂量(片数)
[0433]	1 男用 Rejuvant®	20	男性	2
	2 男用 Rejuvant®	20	男性	3
	3 女用 Rejuvant®	20	女性	2
	4 女用 Rejuvant®	20	女性	3

[0434] 主要结局指标

[0435] 利用主要结局指标确定治疗组合物经口施用的安全性。通过不良事件(AE)、身体检查(PE)、生命体征(VS)、实验室安全性试验、尿液分析和12导联心电图(ECG)来衡量本文所述组合物的单剂量和多剂量的安全性和耐受性。现场访视期间测量的结局包括:身高、体重、血压和脉搏、全血细胞计数、综合代谢组(comprehensive metabolic panel)、脂质组和血液指标,诸如血红蛋白A1C、c反应蛋白水平和尿酸。

[0436] 全血细胞计数可包括:WBC(白细胞计数)、血红蛋白、血细胞比容、血小板计数/L、MCV(平均红细胞容积)、MCH(平均红细胞血红蛋白)、MCHC(平均红细胞血红蛋白浓度)、RBC(红细胞计数)、RDW-CV(红细胞分布宽度)、MPV(平均血小板容积)、中性粒细胞、中性粒细

胞%、淋巴细胞计数、淋巴细胞%、单核细胞计数、单核细胞%、嗜酸性粒细胞、嗜酸性粒细胞%、嗜碱性粒细胞、嗜碱性粒细胞%。

[0437] 综合代谢组可包括测量：钠、钾、氯离子、二氧化碳 (CO₂)、尿素氮 (BUN)、肌酐、葡萄糖、钙、AST (天冬氨酸氨基转移酶)、ALT (丙氨酸氨基转移酶)、Alk Phos (碱性磷酸酶)、总胆红素、碱性磷酸酶、白蛋白、总蛋白质、阴离子间隙、肾小球滤过率 (eGFR)、MDRD估计值。

[0438] 脂质组可包括：总胆固醇、LDL (低密度脂蛋白) 胆固醇、HDL (高密度脂蛋白) 胆固醇、甘油三酯。

[0439] 次要结局指标

[0440] 次要结局是观察由按照所述剂量经口施用Rejuvant产品引起的血液化学、代谢物和DNA甲基化量的变化。次要结局指标可包括代谢筛查 (血液样本)、DNA甲基化分析 (唾液样本)。

[0441] 调查问卷实例

[0442] 1. 您今天感觉如何?

[0443] 2. 您如何描述自己的日常活动?

[0444] 3. 您如何评价自己的体能水平?

[0445] 4. 您如何评价自己的心血管耐力水平?

[0446] 5. 您如何描述自己的专注力?

[0447] 6. 您如何评价自己的记忆回忆水平?

[0448] 7. 您如何描述自己的睡眠质量?

[0449] 8. 您如何评价自己毛发的青春度?

[0450] 9. 您每周锻炼 (包括轻度锻炼) 多少分钟?

[0451] 10. 是否有任何其他关于您想要分享的产品的的相关信息?

[0452] 描述了临床试验流程实例：

[0453]	入组前	N=50 名男性参与者 通过入选和排除标准筛选 潜在参与者	N=50 女性参与者 通过入选和排除标准筛选 潜在参与者
	入组	获取病史 获取知情同意书	获取病史 获取知情同意书
	随机分组	第 1 组 N = 25 第 2 组 N = 25	第 3 组 N = 25 第 4 组 N = 25
	访视 1	执行基线评估： 体格检查，血液化学测量，获取用于 Nightingale 的血 样，获取用于 DNA 甲基化分析的样本，分发 3 个月 的试验用产品供应量。	
	访视 2	体格检查，血液化学测量，获取用于 Nightingale 的血 样，完成调查问卷，分发 3 个月的试验用产品供应量。	
	访视 3	体格检查，血液化学测量，获取用于 Nightingale 的血 样，完成调查问卷，分发 3 个月的试验用产品供应量。	
	访视 4	体格检查，血液化学测量，获取用于 Nightingale 的血 样，完成调查问卷，获取用于 DNA 甲基化分析的样 本。	
	研究结束	传输所有数据用于分析	

[0454] 实施例5: 示例性患者实验或临床试验

[0455] 该研究是安慰剂对照的随机研究，以获得有关Rejuvant膳食补充剂产品的安全性和生物标记物数据。该研究具有如下表中所概述的四个组。第1-4组按性别划分，每组接受特定于性别的试验用产品或安慰剂。第1组和第3组每天服用两片市售食用份量的特定于性别的试验用产品。第2组和第4组将每天服用两片安慰剂。所有组都服用片剂六至九个月。受试者在四个时间点接受评估：研究开始、3个月、6个月和9个月。每次访视时都将进行生命体征评估（身高、体重、血压、脉搏），测量血液化学、血红蛋白A1C、C反应蛋白和尿酸。此外，每次访视时都会采集血液样本以进行代谢物分析。在访视1和4时，收集唾液样本用于DNA甲基化分析。

[0456] 医生检查、血液化学、血红蛋白A1C、C反应蛋白、尿酸水平和调查问卷可以评估试验用产品的安全性。这些数据被用于评估研究过程期间参与者代谢的变化。血液化学和代谢物数据被用于通过一种或多种已公开的算法计算参与者的生物年龄。唾液的DNA甲基化分析确定DNA甲基化的程度（CpG二核苷酸的胞嘧啶被甲基化）。DNA甲基化的程度与老化有相互关系，并被用作参与者的生物年龄的另一个指标。

[0457] 入选标准：

[0458] • 45-65岁男性

[0459] • 45-65岁女性

[0460] 排除标准：

[0461] • 生育年龄的女性

- [0462] • 怀孕的女性
- [0463] • 哺乳期女性
- [0464] • 糖尿病
- [0465] • 充血性心脏病
- [0466] • 前一年心肌梗塞
- [0467] • 正在接受癌症治疗
- [0468] • 病态肥胖
- [0469] 临床试验中的患者组

组别	供试品	志愿者数量	性别	剂量(片数)
1	男用 Rejuvant®	20	男性	2
2	男用安慰剂	20	男性	2
3	女用 Rejuvant®	20	女性	2
4	女用安慰剂	20	女性	2

[0471] 主要结局指标

[0472] 利用主要结局指标确定治疗组合经口施用的安全性。通过不良事件 (AE)、身体检查 (PE)、生命体征 (VS)、实验室安全性试验、尿液分析和12导联心电图 (ECG) 来衡量本文所述组合物的单剂量和多剂量的安全性和耐受性。现场访视期间测量的结局包括：身高、体重、血压和脉搏、全血细胞计数、综合代谢组、脂质组和血液指标，诸如血红蛋白A1C、c反应蛋白水平和尿酸。

[0473] 全血细胞计数可包括：WBC (白细胞计数)、血红蛋白、血细胞比容、血小板计数/L、MCV (平均红细胞容积)、MCH (平均红细胞血红蛋白)、MCHC (平均红细胞血红蛋白浓度)、RBC (红细胞计数)、RDW-CV (红细胞分布宽度)、MPV (平均血小板容积)、中性粒细胞、中性粒细胞%、淋巴细胞计数、淋巴细胞%、单核细胞计数、单核细胞%、嗜酸性粒细胞、嗜酸性粒细胞%、嗜碱性粒细胞、嗜碱性粒细胞%。

[0474] 综合代谢组可包括测量：钠、钾、氯离子、二氧化碳 (CO₂)、尿素氮 (BUN)、肌酐、葡萄糖、钙、AST (天冬氨酸氨基转移酶)、ALT (丙氨酸氨基转移酶)、Alk Phos (碱性磷酸酶)、总胆红素、碱性磷酸酶、白蛋白、总蛋白质、阴离子间隙、肾小球滤过率 (eGFR)、MDRD估计值。

[0475] 脂质组可包括：总胆固醇、LDL (低密度脂蛋白) 胆固醇、HDL (高密度脂蛋白) 胆固醇、甘油三酯。

[0476] 次要结局指标

[0477] 次要结局是观察由按照所述剂量经口施用的Rejuvant引起的血液化学、代谢物和DNA甲基化量的变化。次要结局指标可包括代谢筛查 (血液样本)、DNA甲基化分析 (唾液样本)。

[0478] 调查问卷实例

- [0479] 1. 您今天感觉如何？
- [0480] 2. 您如何描述自己的日常活动？
- [0481] 3. 您如何评价自己的体能水平？
- [0482] 4. 您如何评价自己的心血管耐力水平？

- [0483] 5. 您如何描述自己的专注力?
- [0484] 6. 您如何评价自己的记忆回忆水平?
- [0485] 7. 您如何描述自己的睡眠质量?
- [0486] 8. 您如何评价自己毛发的青春度?
- [0487] 9. 您每周锻炼(包括轻度锻炼)多少分钟?
- [0488] 10. 是否有任何其他关于您想要分享的产品的相关信息?

[0489] 尽管在此已经示出和描述了本发明的优选实施方案,但是对于本领域技术人员来说明显的是,此类实施方案仅通过举例的方式提供。本发明不意图受说明书中提供的特定示例的限制。虽然本发明已经参考前面提及的专利说明书进行描述,但是本文的实施方案的描述和图示无意欲被解读为限制性的。本领域技术人员将能想到许多变化、改变和替换而不偏离本发明。此外,应当理解,本发明的所有方面不限于本文阐述的具体描述、配置或相对比例,其取决于多种条件和变量。应当理解的是,本文中描述的本发明的实施方案的各种替代方案可被用于实现本发明。因此预期本发明还应涵盖任何此类替代方案、修改、变化或等效物。意图所附权利要求书限定本发明的范围并且这些权利要求及其等同物范围内的方法和结构均因此被涵盖。

序列表

<110> 巴克老龄化研究所 (BUCK INSTITUTE FOR RESEARCH ON AGING)

<120> 改变衰老相关分泌

表型的方法和组合物

<130> 1021-15064

<150> 62/859,623

<151> 2019-06-10

<160> 5

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 20

<212> DNA

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 1

aactcttttcg gtcgtacccc 20

<210> 2

<211> 19

<212> DNA

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 2

tcctcgcagt tcgaatctg 19

<210> 3

<211> 29

<212> DNA

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 核酸

<220>

<221> 核酸

<222> (1) .. (1)

<223> 用于寡核苷酸的荧光素附接的异构体衍生物

<220>

<221> misc_feature

<222> (1) .. (1)

<223> n为a、c、g或t

<220>

<221> 核酸

<222> (11) .. (11)

<223> 用于TaqMan和qPCR探针的内部猝灭剂
<220>
<221> misc_feature
<222> (11) .. (11)
<223> n为a、c、g或t
<220>
<221> 核酸
<222> (29) .. (29)
<223> 用于与荧光素一起使用的理想的Iowa Black猝灭剂
<220>
<221> misc_feature
<222> (29) .. (29)
<223> n为a、c、g或t
<400> 3
naggtgatga ntgatgggca acgttcacn 29
<210> 4
<211> 18
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 4
tttgctcctg tgcggaac 18
<210> 5
<211> 21
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 5
ttgccagcag aataaaaggt g 21

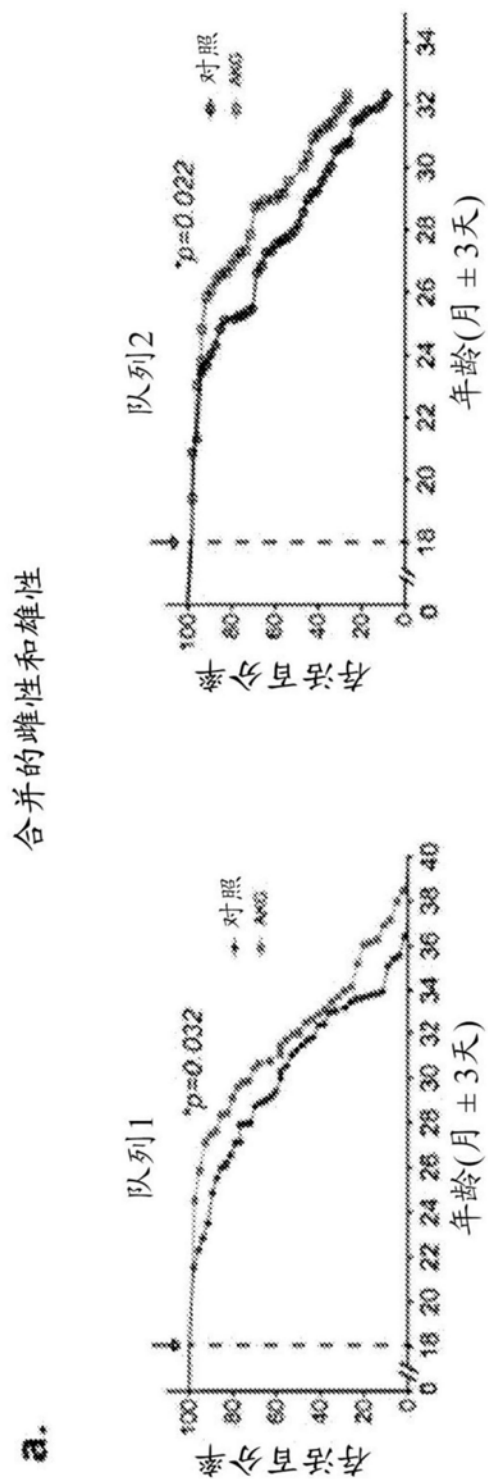


图1A

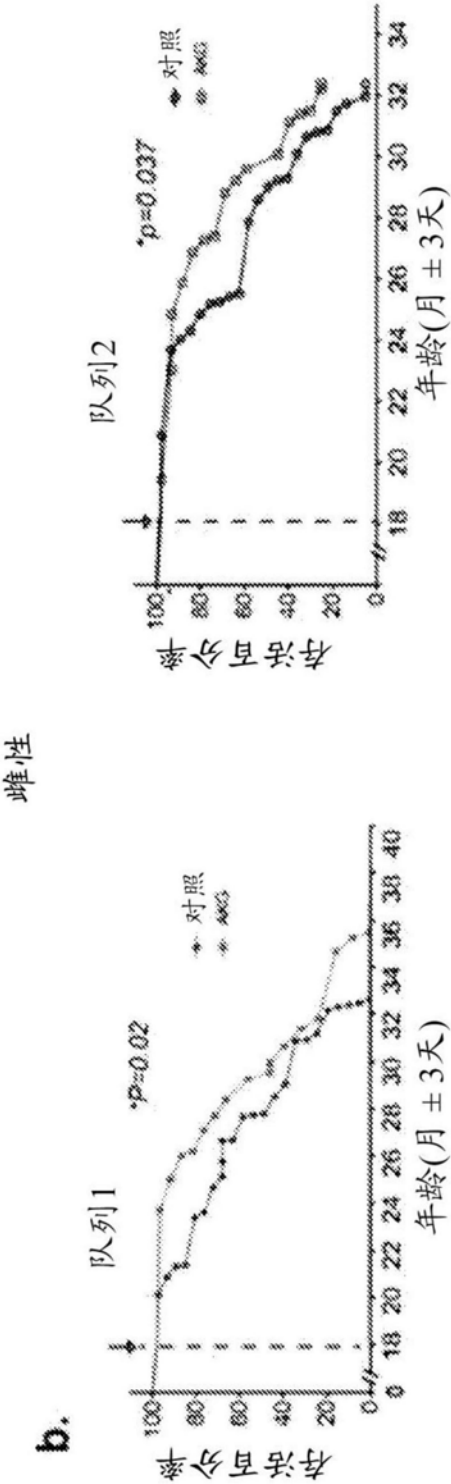


图1B

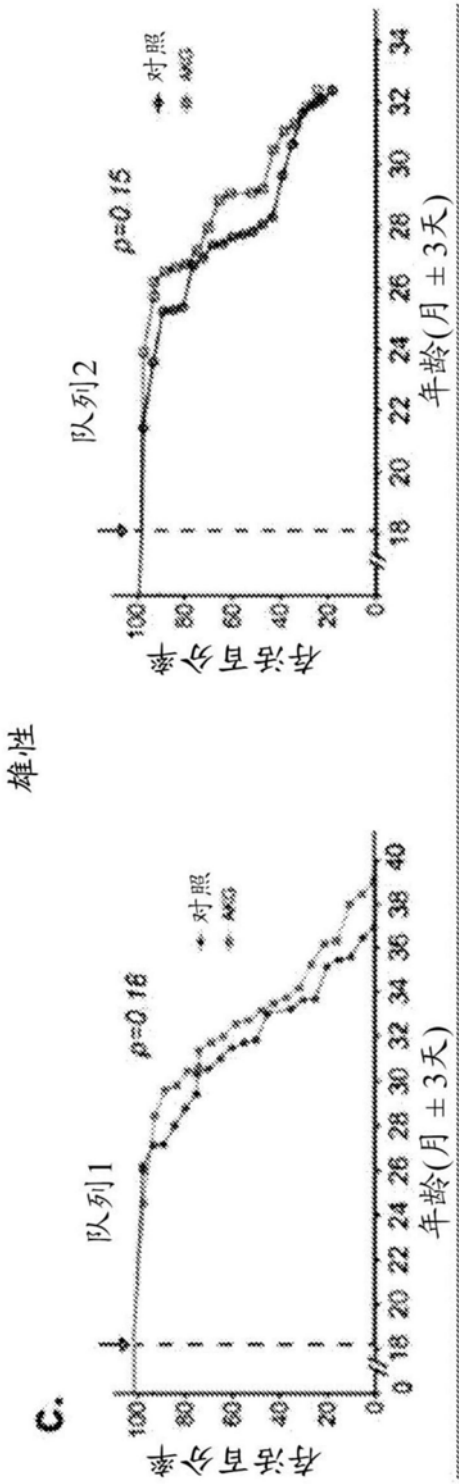


图1C

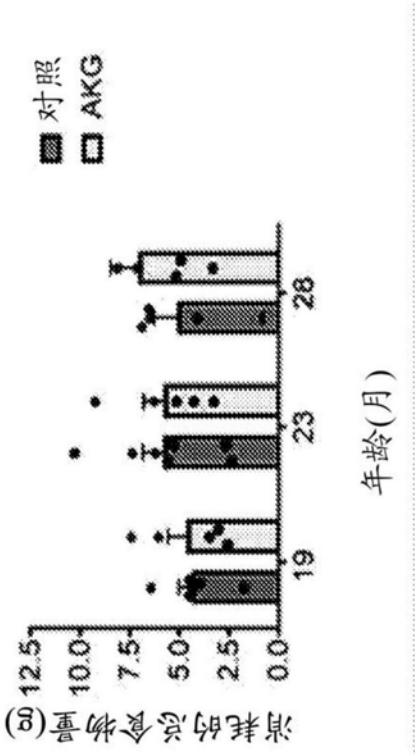


图2A

雄性

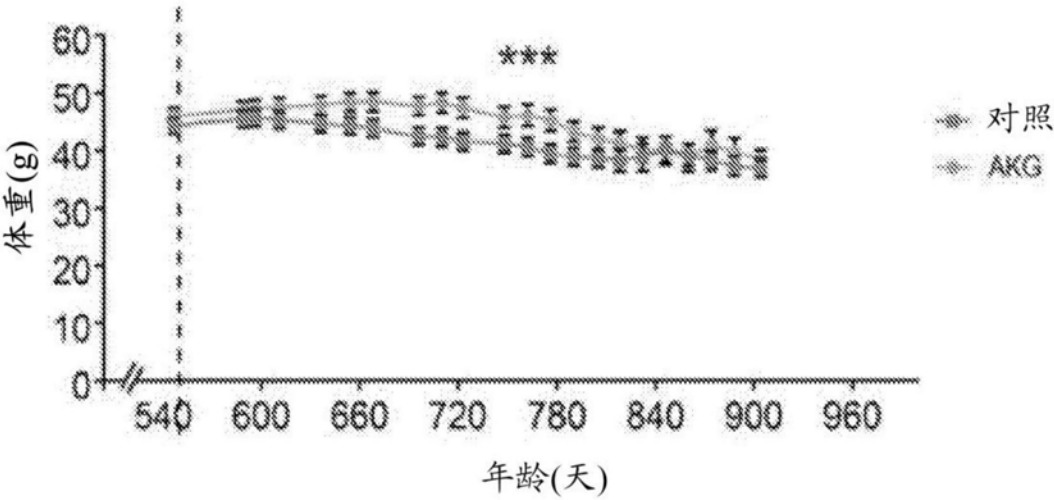


图2B

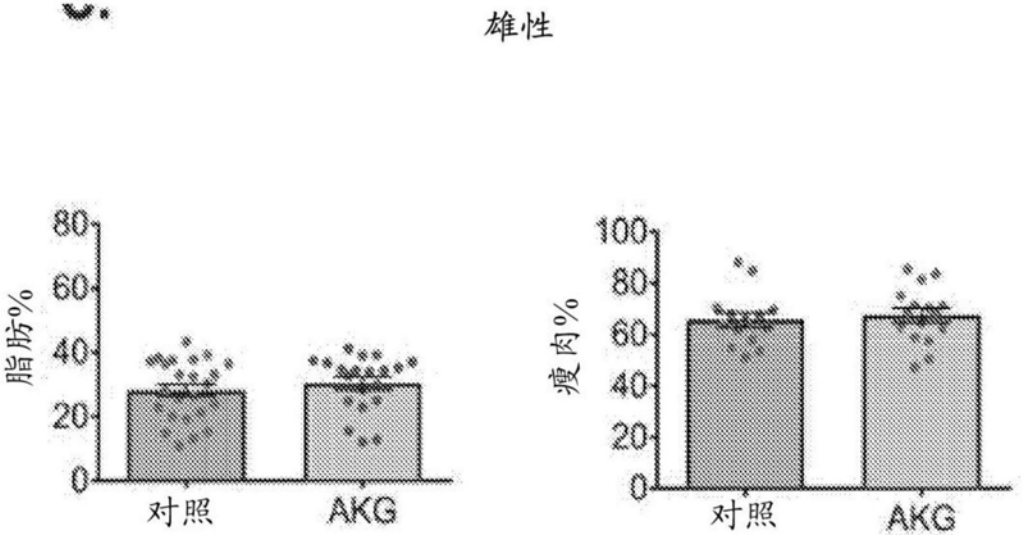


图2C

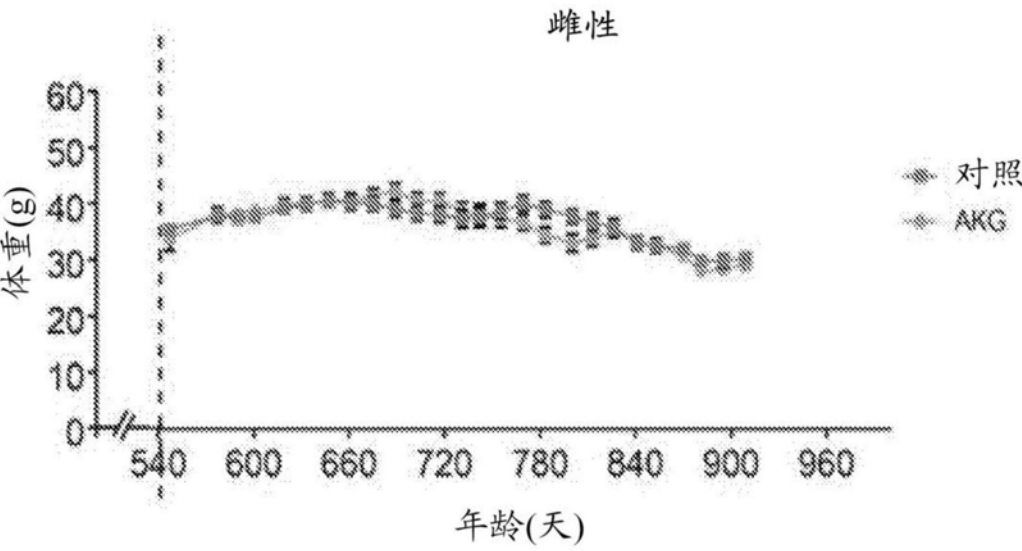


图2D

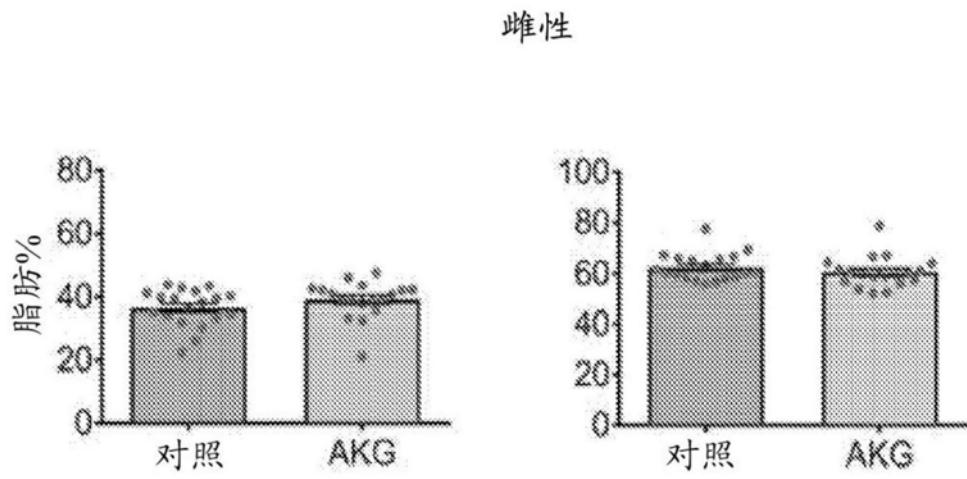


图2E

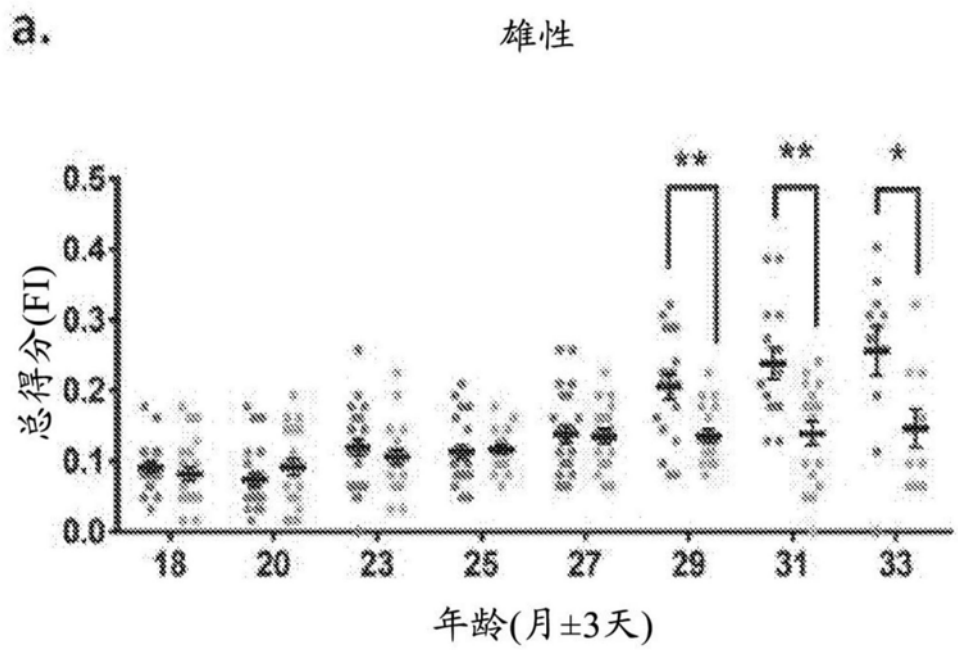


图3A

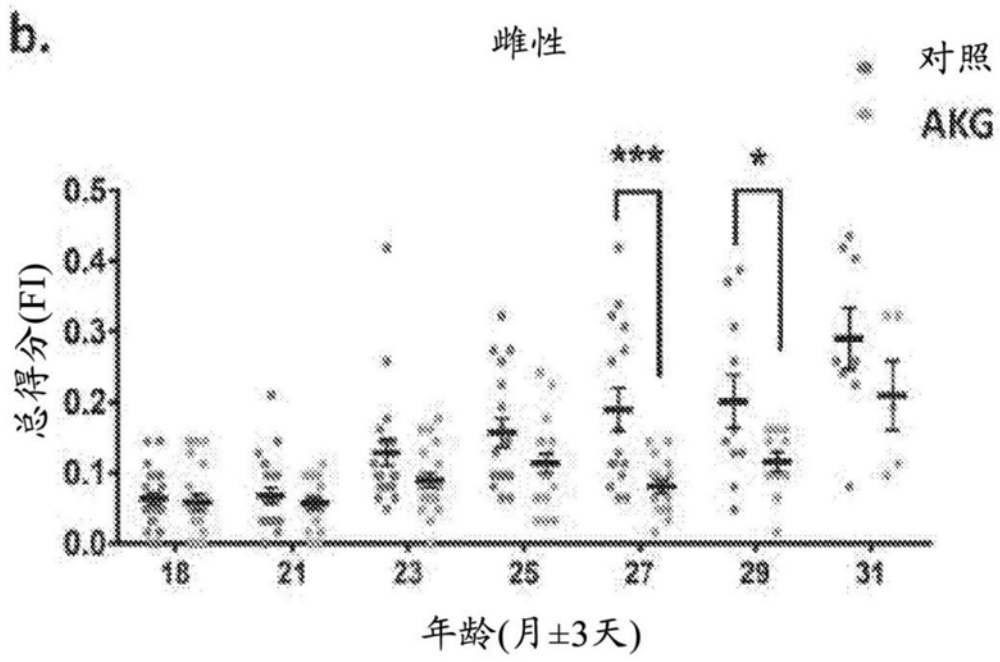


图3B

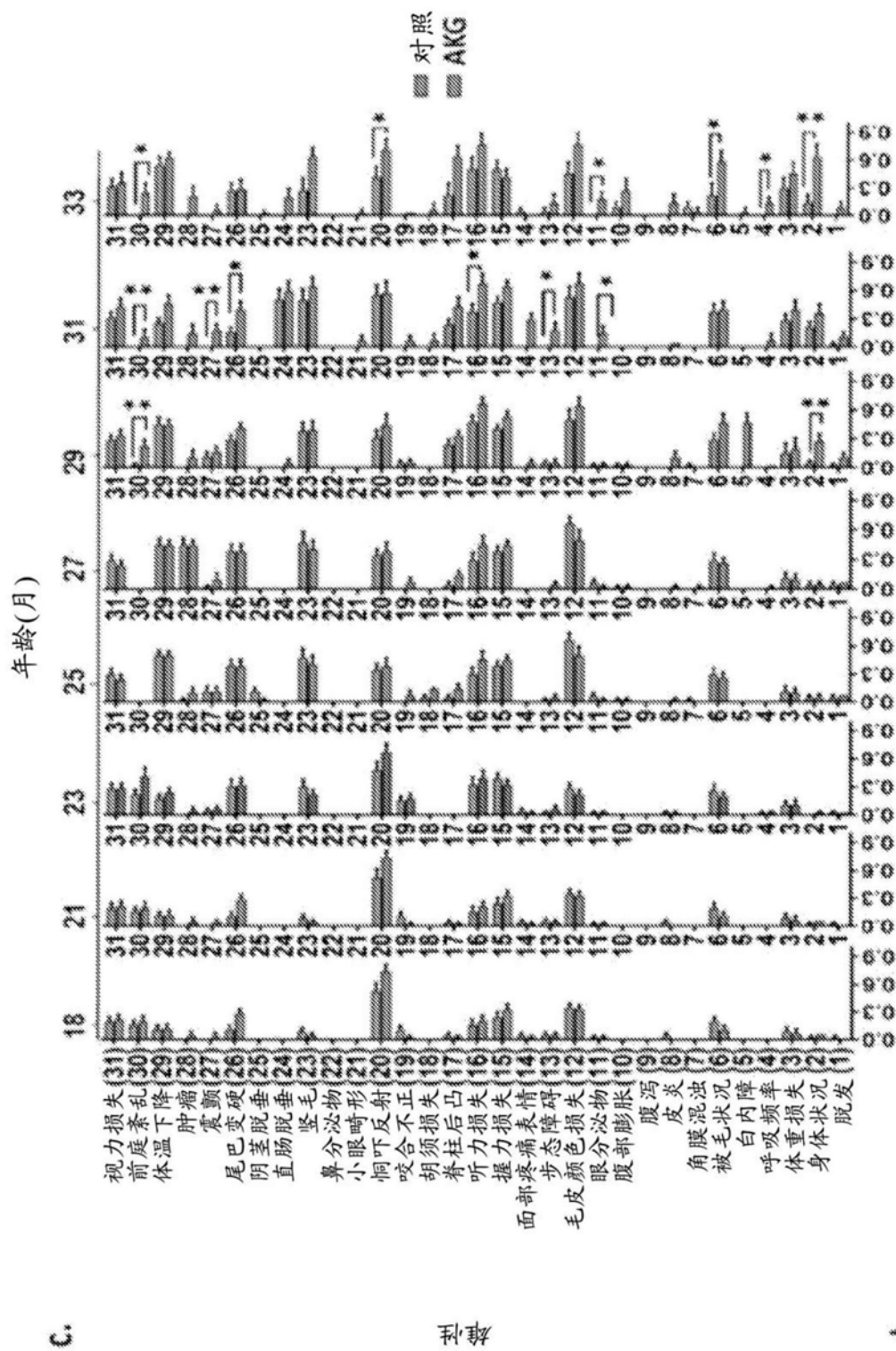


图3C

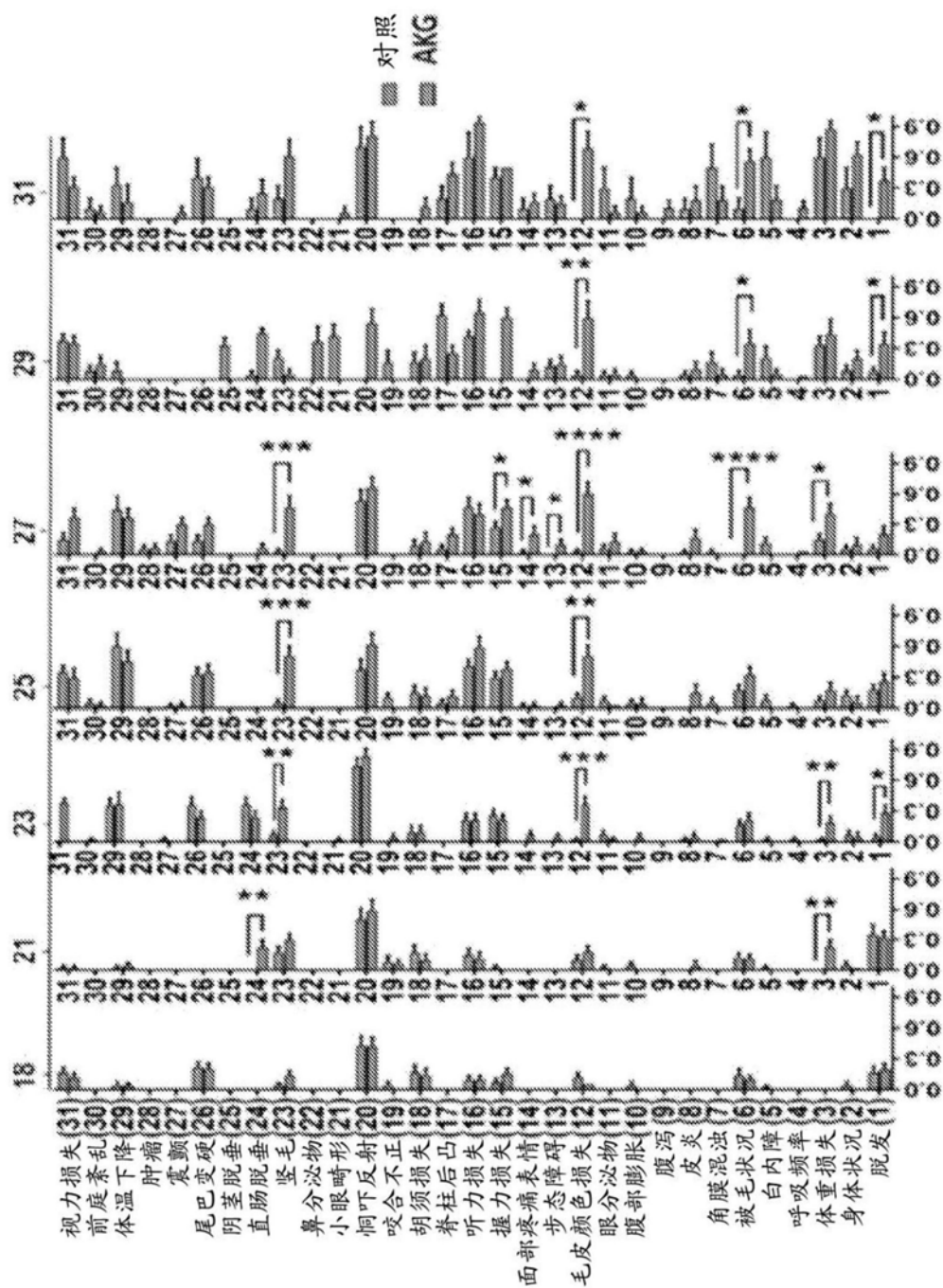


图3D

图3D

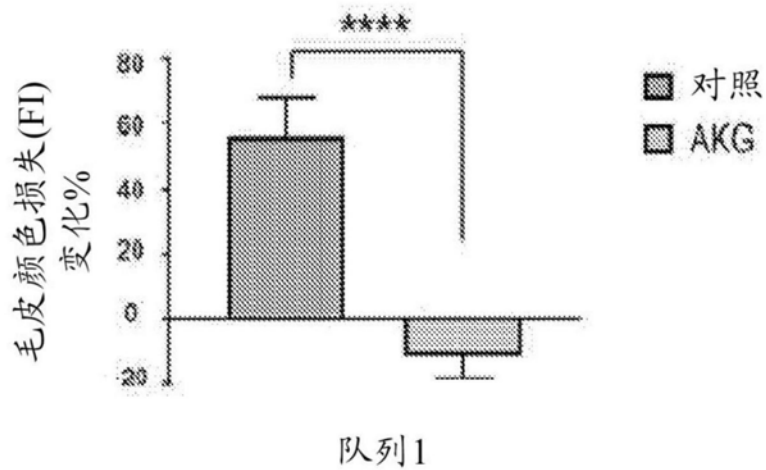


图4A

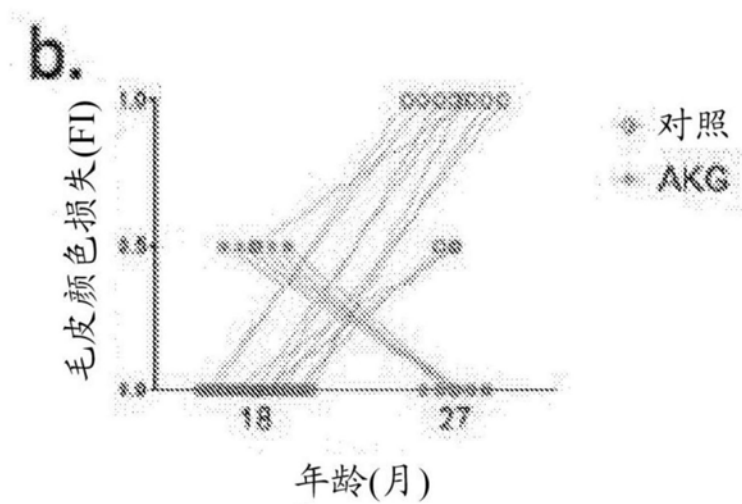


图4B

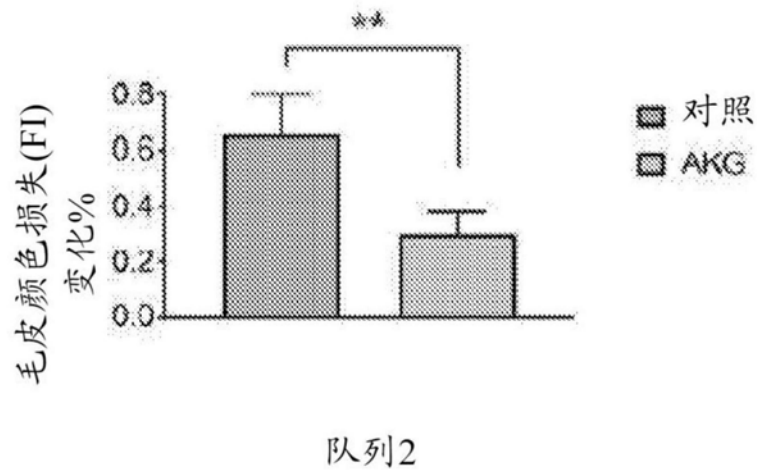


图4C

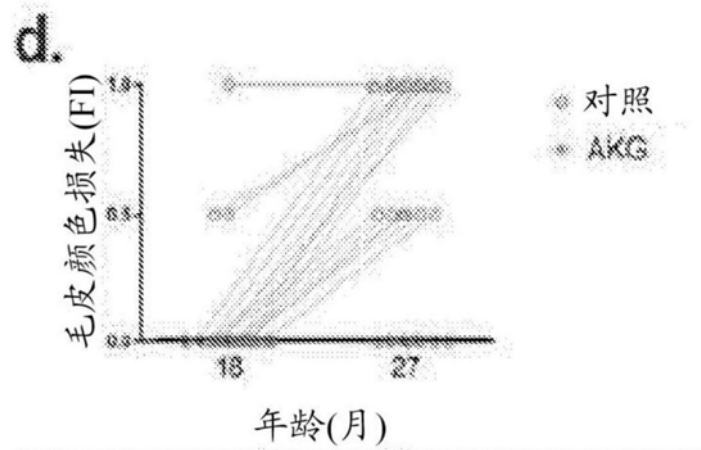


图4D

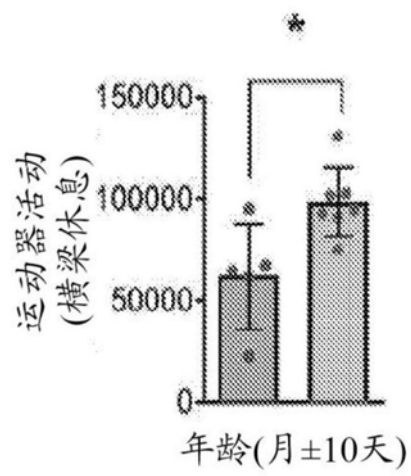


图5A

b.

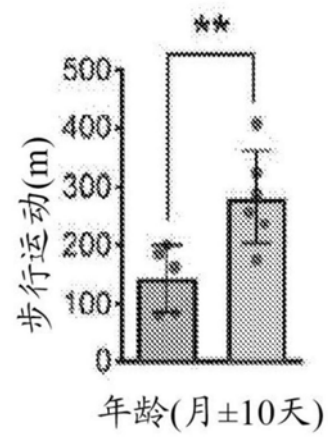


图5B

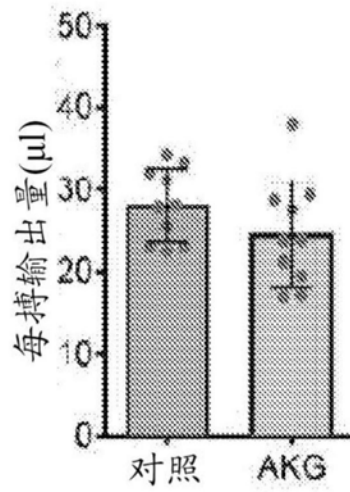


图6A

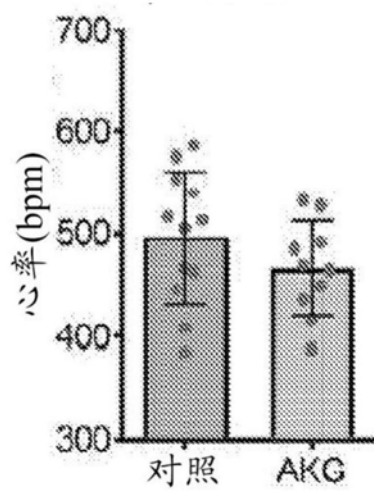


图6B

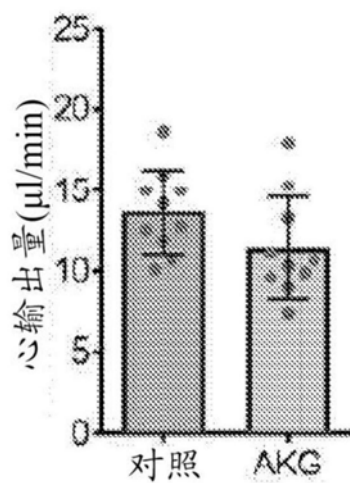


图6C

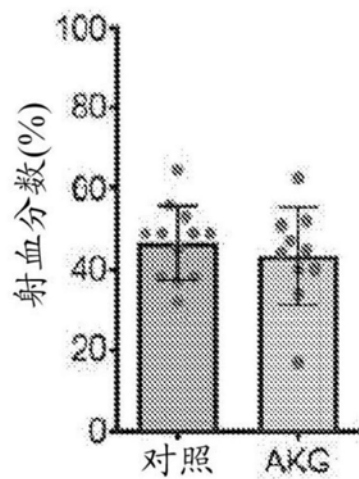


图6D

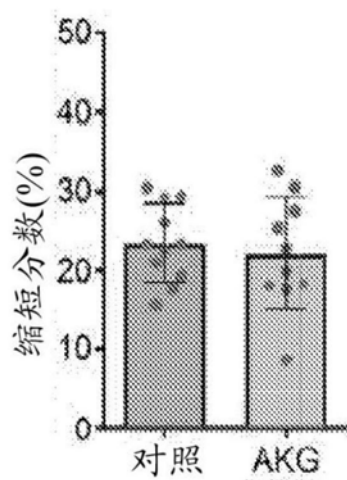


图6E

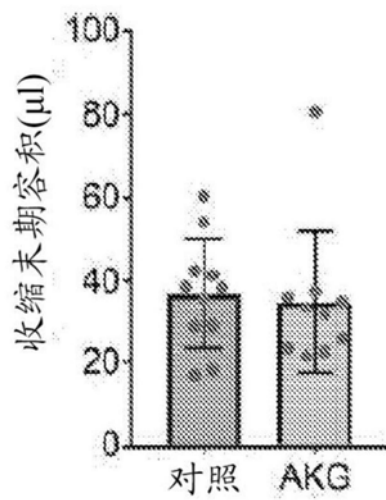


图6F

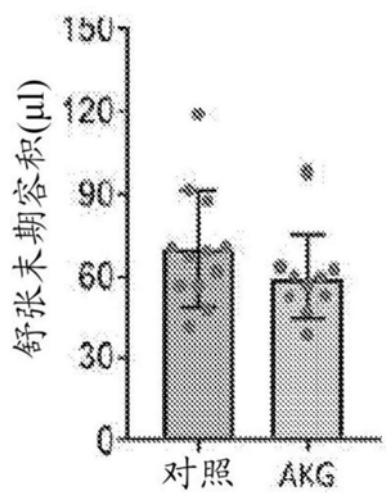


图6G

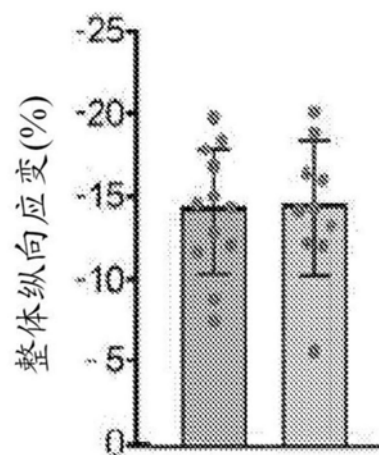


图6H

雄性

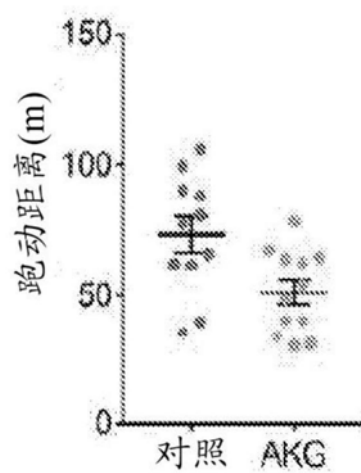


图6I

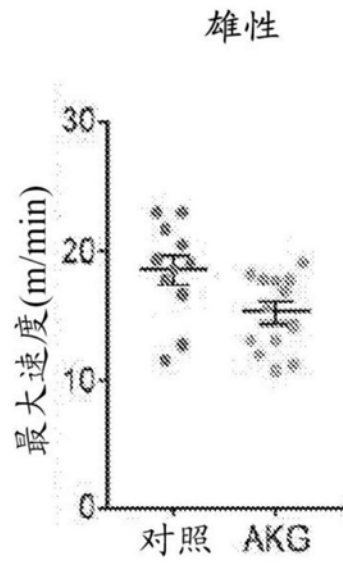


图6J

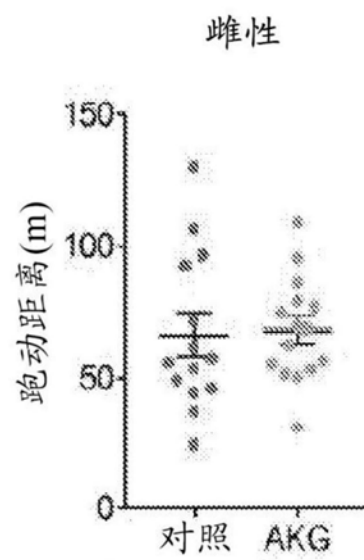


图6K

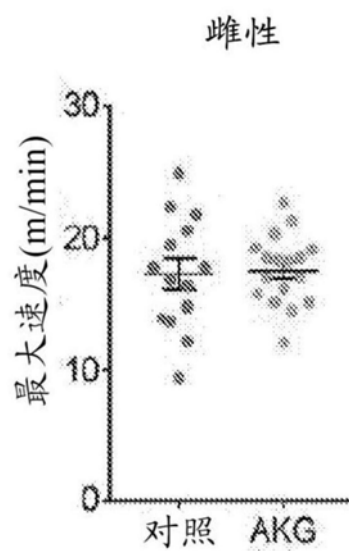


图6L

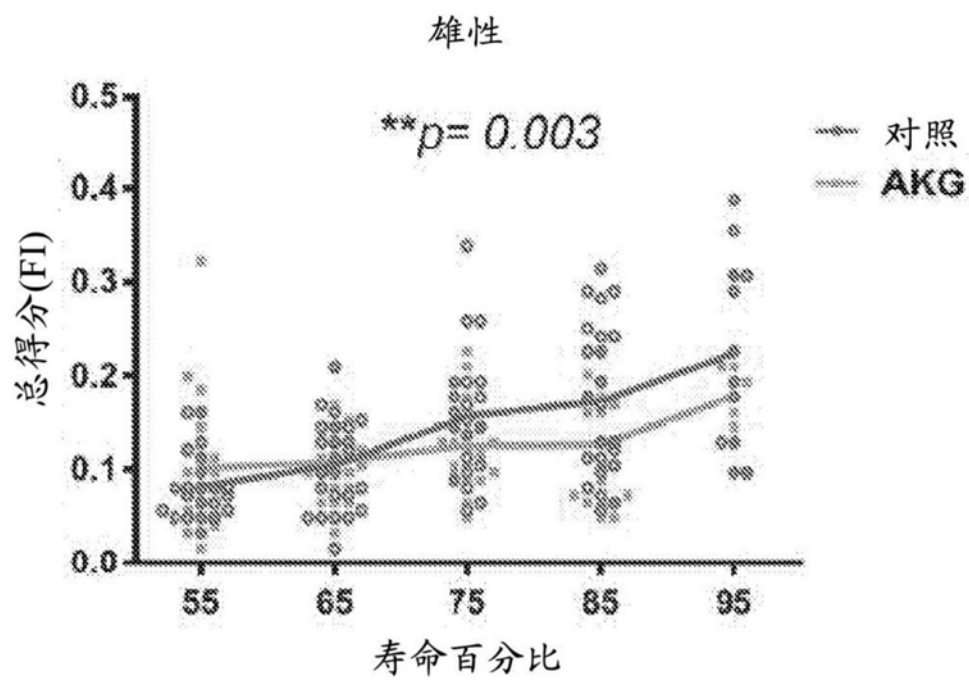


图7A

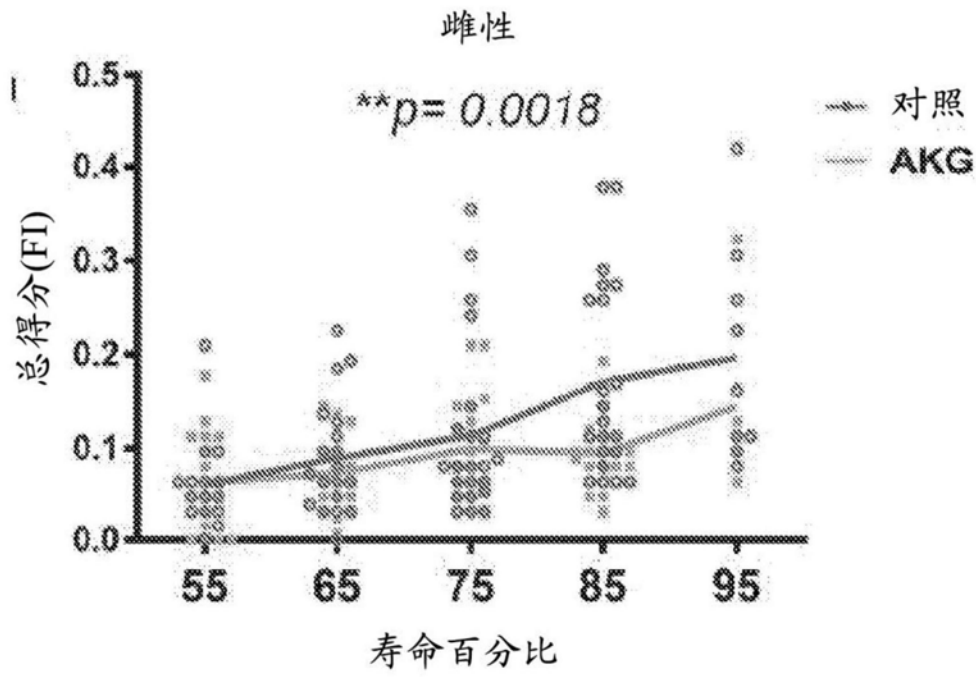


图7B

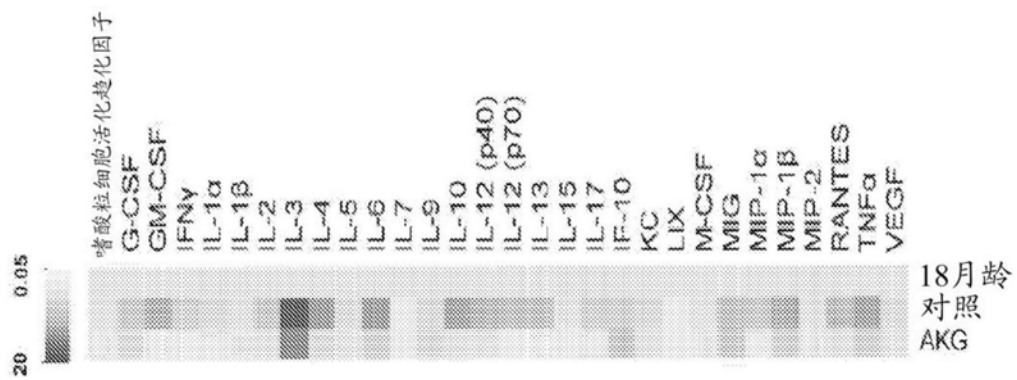


图8A

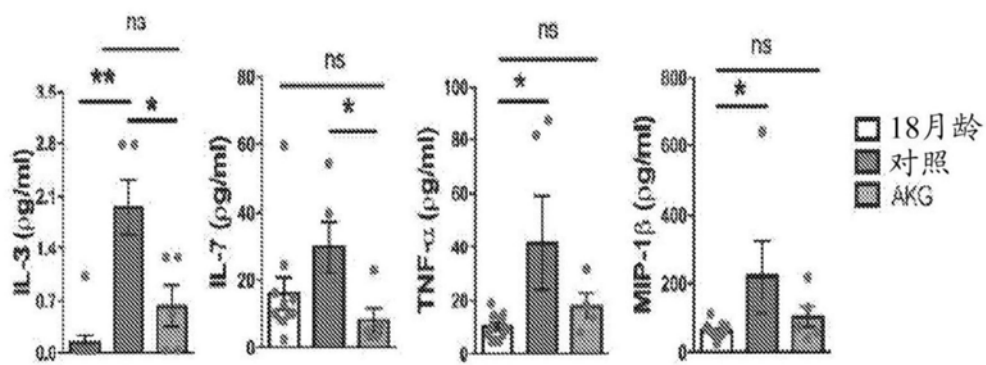


图8B

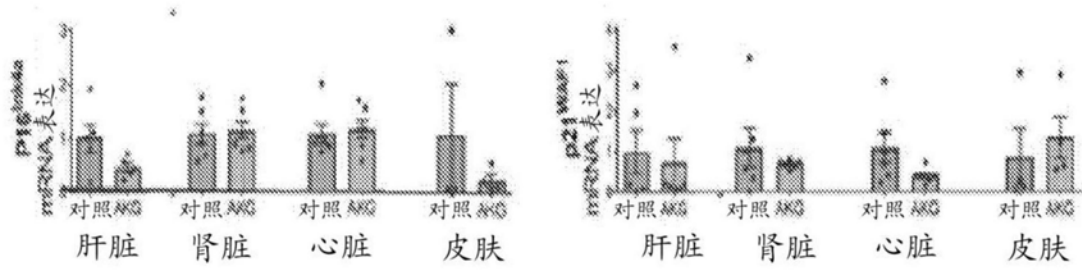


图9A

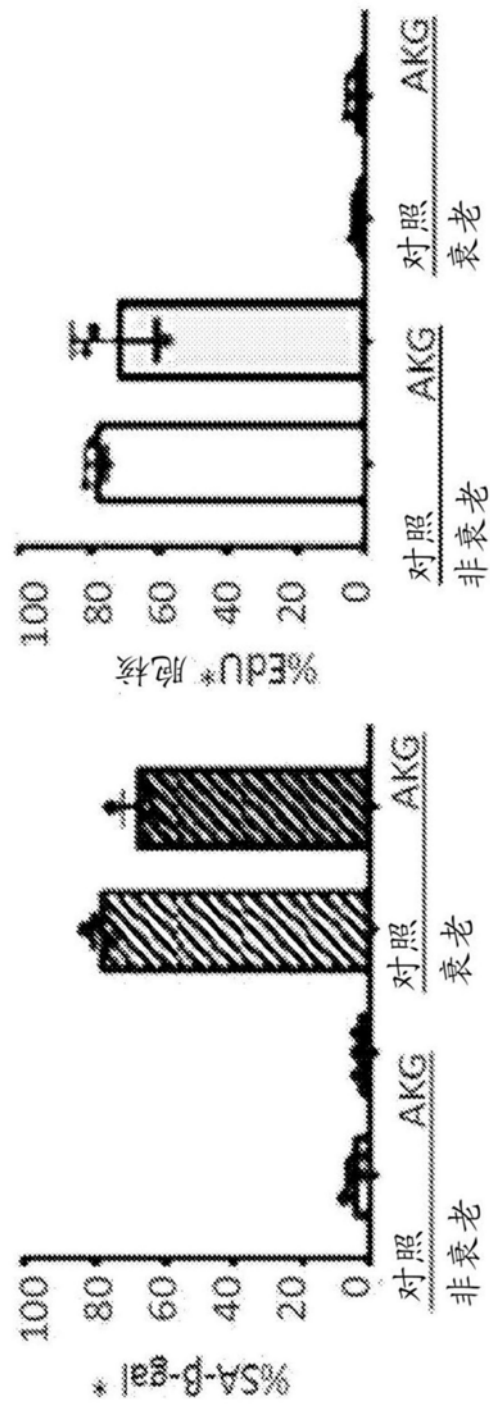


图9B

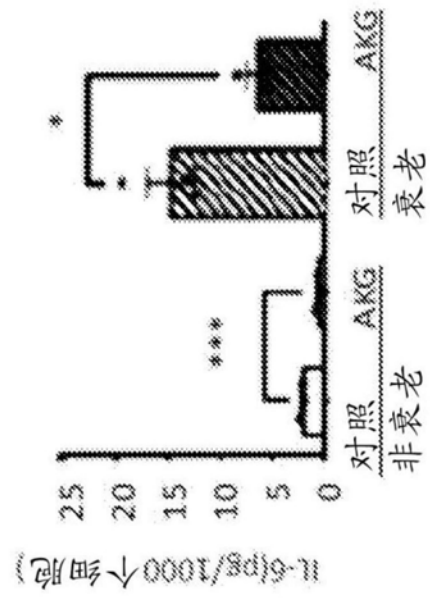


图9C

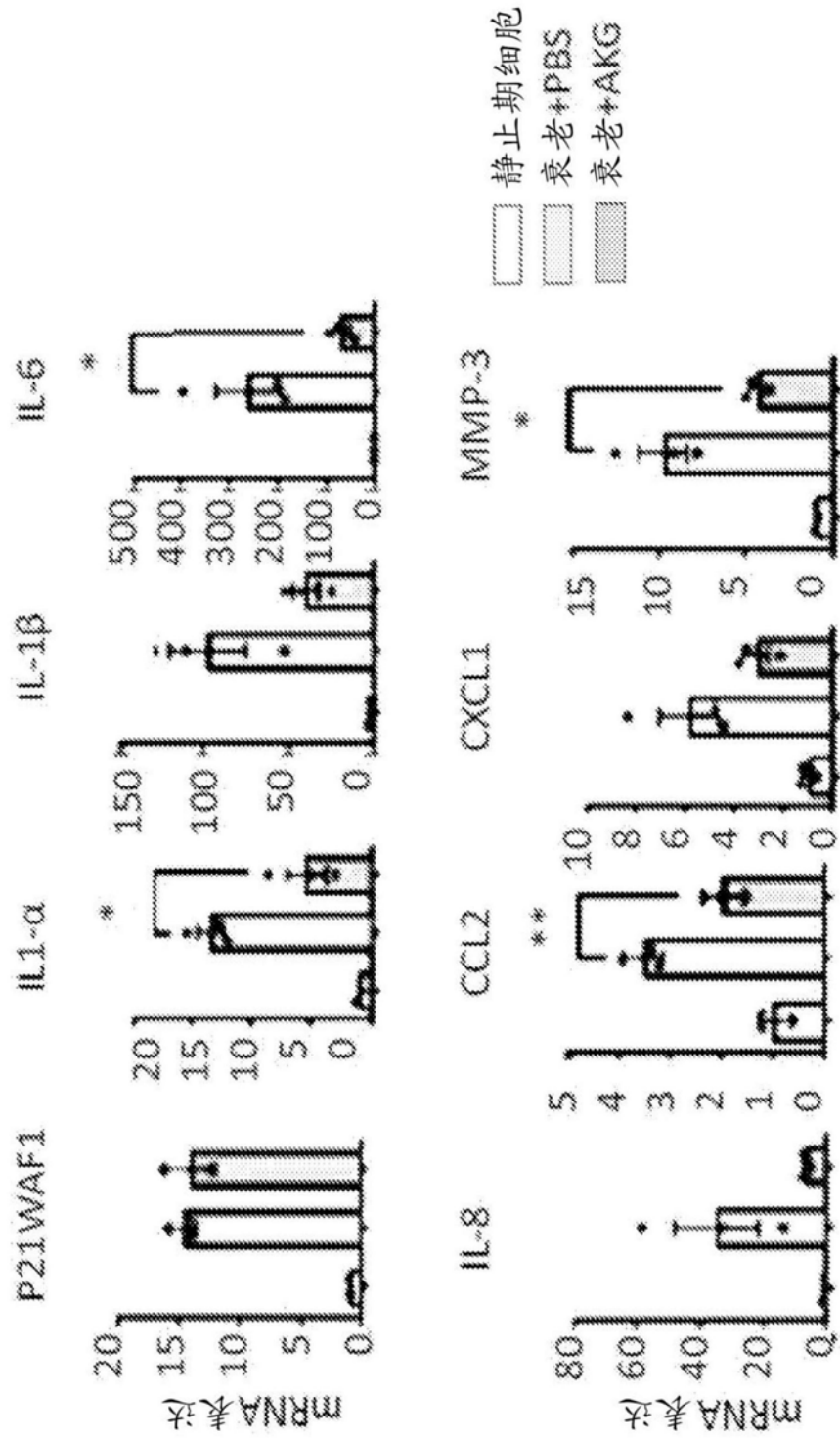


图9D