

干细胞衰老与抗衰老的研究进展*

张戎, 鄂玲玲, 刘洪臣

[摘要] 衰老是一种不可逆转的自然现象, 随着年龄的增长而发生。抗衰老医学是指应用先进的科学和医疗技术, 早期发现、预防、治疗和逆转与年龄相关的功能障碍和疾病。关于衰老和抗衰老的研究一直是医学和生命科学领域的研究热点。干细胞是组织再生与修复的基础, 也是维持机体新陈代谢的关键。目前普遍认为, 干细胞衰老与机体衰老之间存在密切联系, 机体衰老过程中必然伴随着体内多种干细胞的衰老, 同样, 干细胞衰老也会加速机体的衰老。近年来众多研究表明, 逆转干细胞衰老对于机体抗衰老具有重要作用, 这也是有利于延缓人口老龄化的重要研究方向。本文对干细胞衰老的机制、逆转干细胞衰老的手段以及干细胞在机体抗衰老中的应用及其机制做一综述, 以期干细胞在机体抗衰老和衰老相关疾病治疗中的应用研究提供参考。

[关键词] 干细胞; 衰老; 抗衰老; 机体; 机制

[中国图书分类号] R782.1 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.19749/j.cn.ejgd.1672-2973.2023.01.001

Research progress on stem cell aging and anti-aging

ZHANG Rong, E Ling-ling, LIU Hong-chen (Institute of Stomatology & Military Key Laboratory of Oral Maxilla Facial War Injury & Military Key Laboratory of Oral Maxilla Facial Rehabilitation, PLA General Hospital, Beijing 100853, China) 2 The Second Department of Naval Recuperation, First District of Recuperation, Armed Police Yantai Special Service Center, Yantai, Shandong Province 264000, China

[Abstract] Aging is an irreversible natural phenomenon that occurs with age. Anti-aging medicine refers to the application of advanced science and medical technology to early detect, prevent, treat and reverse age-related dysfunctions and diseases. The research on aging and anti-aging has always been a hot spot in the field of medicine and life science. Stem cells are the basis of tissue regeneration and repair, and also the key to maintain the metabolism of the body. At present, it is generally accepted that there is a close relationship between stem cell aging and body aging. The aging process of the body must be accompanied by the aging of a variety of stem cells in the body, and similarly, stem cell aging will also accelerate the aging of the body. Numerous studies in recent years have shown that reversing stem cell aging plays an important role in body anti-aging, which is also an important research direction that is conducive to delaying the aging of the population. This article reviews the mechanism of stem cell aging, the methods of reversing stem cell aging, and the application and mechanism of stem cells in the anti-aging of the body, aiming to provide reference for the application of stem cells in the anti-aging and treatment of aging related diseases.

[Key words] Stem cells; Aging; Anti-aging; Organism; Mechanism

衰老是生命发展过程中的一个普遍自然规律。随着人口老龄化现象的加剧, 衰老相关疾病对国家和社会发展带来了沉重的负担, 衰老已成为目前世界各国共同面对的社会问题^[1]。目前普遍认为, 机体衰老与干细胞衰老密切相关。干细胞衰老后其增殖能力减弱、多向分化紊乱, 代谢失衡, 极大限制了其在基础研究和临床治疗中的应用^[2]。因此, 探究干细胞衰老的内在机理, 明确干细胞衰老与机体衰老的关系, 对于逆转干细胞衰老继而

延缓机体衰老, 推动干细胞的广泛应用具有重要意义。本文就干细胞衰老的机制、逆转干细胞衰老的手段以及干细胞在机体抗衰老中的应用及其机制等内容作一综述, 以期干细胞在机体衰老和抗衰老以及衰老相关疾病治疗中的应用研究提供参考。

1 衰老的概念、表现和检测

衰老是一个在绝大多数生物体中普遍存在的病理生理过程, 随着年龄增加而缓慢出现, 表现为机体组织器官生理功能的下降和紊乱, 是机体间共有的、复杂的、不可逆的过程。具有普遍性、内因性、进行性及有害性四个特征。

机体各系统在衰老后可出现以下表现: ①内

[基金项目]: 国家自然科学基金(82001076, 81771102); 中国博士后科学基金(2020T130744)

[作者单位] 100853 北京, 解放军总医院口腔医学研究所, 口腔颌面战创伤军队重点实验室, 口腔颌面修复军队医学重点实验室(张戎, 鄂玲玲, 刘洪臣) 武警烟台特勤疗养中心疗养一区海勤疗养二科(张戎)

[通信作者] 刘洪臣, E-mail: Liu-hc@301dent.com

分泌系统：主要表现为激素分泌水平的变化和靶器官对激素敏感性的改变。内分泌腺之间的相互作用也出现异常，最终导致机体内分泌系统紊乱和功能异常。②神经系统：机体衰老后其大脑皮层中胶质成分和凋亡神经细胞数增加，神经元数目减少，神经元内脂褐素沉着。同时，神经末梢中分泌的神经递质减少，神经元传导受到阻碍，引起神经反射减弱^[3]。③循环系统：心肌收缩力减弱，心脏每分钟输出量减少，外周阻力增加，组织血液灌注和氧供应减少。心脏代偿功能和耐受负荷能力减弱，较正常状态更易发生心力衰竭。血管壁逐渐出现硬化，引起动脉粥样硬化和高血压^[4]。④免疫系统：主要表现为免疫细胞中衰老相关标志物和细胞因子分泌水平的表达改变、免疫细胞亚群的变化、免疫细胞生物学功能的减退等。免疫系统功能紊乱，表现为对抗原的免疫反应减弱。因此，老年人抗病能力下降，更易罹患感染或自身免疫性疾病以及恶性肿瘤。⑤运动系统：衰老时血清甲状旁腺激素水平增加引起骨吸收增加，血钙增加，骨中矿盐量减少，导致骨质疏松发生。骨骼脆性增加，骨密度降低。导致老年人更易骨折，且骨折后恢复较慢。关节和关节软骨出现退化，灵活性和活动度降低。肌肉含量减少，肌力和活动速度降低，发生肌肉疲劳和松弛^[5]。

在机体衰老相关指标检测方面，现已证明包括明胶酶、Q-淀粉酶、尿微量白蛋白、Tamm-horsfall 蛋白 (THP)、溶菌酶、8-羟基鸟嘌呤、Na⁺-K⁺-ATP 酶 (钠钾泵)、尿钙、高级氧化蛋白产物、丙二醛、同型半胱氨酸、红细胞超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、红细胞膜和血浆脂质过氧化物 (lipid peroxide, LPO)、全血谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-PX) 活性、红细胞膜和血浆脂质过氧化物 (lipid peroxide, LPO)、C 反应蛋白 (C reactive protein, CRP) 水平在内的多项指标可以用于检测机体衰老状态。此外，整合素亚基 $\alpha 2b$ (integrin subunit alpha 2b, ITGA2B) 以及促泌素 (secretagogin, SCGN) 基因 DNA 甲基化也被证明与机体衰老情况密切相关^[6]。本课题组前期招募 120 位健康志愿者，按其年龄分为青年组、中年组、老年组，检测脂褐素在受试者血液和唾液中的表达水平。结果证明性别差异对于唾液和血浆中的脂褐素水平没有明显影响，血浆脂褐素水平和年龄均与唾液脂褐素水平呈正相关，表明脂褐素水平可

以作为反映机体衰老状态的一项指标^[7]；此外，zeng 的一项研究中检测了 143 位健康中国成人血浆和唾液中与年龄和性别相关的高级氧化蛋白产物 (advanced oxidative protein products, AOPP) 的表达情况，并研究了在不同温度储存下唾液中 AOPP 的稳定性，证明血液和唾液中 AOPP 水平均随年龄增加而显著增加，与性别无明显相关性，用唾液 AOPP 作为血液 AOPP 筛选衰老生化指标是可行的^[8]。

2 干细胞衰老的机制

2.1 干细胞衰老的表现 衰老干细胞体积和胞核均增大，形态呈扁平状，酶活性降低，细胞增殖减弱，细胞周期抑制性基因表达升高，衰老相关指标 β -半乳糖苷酶活性上调；细胞分化方向改变，成脂分化能力增强，成骨分化能力减弱^[9]。造血干细胞 (Hematopoietic stem cells, HSCs) 衰老时其数量改变，再生能力下降，更倾向于分化为髓系细胞；老年患者的间充质干细胞增殖能力减弱，分化潜能改变，同时端粒缩短，细胞内 P53、BAX、P21 等与衰老相关的基因表达上调^[10]；随着年龄增长，骨骼肌干细胞逐渐丧失再生能力。与成人相比，老年个体骨骼肌干细胞数量下降约 50%，同时凋亡细胞显著增加。本课题组前期研究结果证实，随着机体年龄增加，人骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cells, BMMSCs) 的增殖和成骨分化能力均出现不同程度的减弱，而成脂分化能力则出现增强。此外我们还发现，不同胚层来源的干细胞在随机体年龄增加后其出现的变化亦不相同：例如来自于外胚层神经嵴的老年人颌骨来源 BMMSCs 的增殖和成骨分化能力均明显优于四肢骨来源 BMMSCs，可有效修复下颌骨骨缺损^[11]。此外，本课题组首次成功分离高龄老年人牙髓干细胞，并证明其符合一般细胞学的生长规律，体外具有间充质干细胞典型的多向分化潜能^[12]。在衰老相关疾病的干细胞特性研究领域，本课题组发现与正常大鼠相比，骨质疏松大鼠下颌骨成骨细胞在细胞超微结构、增殖、分化、ATP 和 ROS 浓度、PCNA 和 UCP2 蛋白表达水平存在显著性差异^[13]。由此可见，干细胞衰老后出现的一系列功能改变可能与机体的衰老状态或衰老相关疾病具有重要联系。

2.2 干细胞衰老的机制 干细胞衰老所涉及的分子机制较多，目前学界主流观点认为主要包括以

下几种学说：①氧化应激损伤学说：认为由于机体代谢所产生的活性氧（ROS）等衰老相关的毒性代谢物不断积累产生细胞毒性，引起细胞损伤，诱发干细胞衰老^[14]。②端粒与端粒酶学说：认为端粒的长度决定了细胞的寿命，当端粒缩短到无法保证DNA复制和染色体稳定时会诱发干细胞衰老。端粒酶可维持端粒的长度，其活性与机体年龄和衰老状态密切相关^[15]。③蛋白质内稳态学说：认为蛋白质内稳态的破坏可导致干细胞内蛋白质的异常折叠和损伤积累，致使细胞损伤，继而导致组织器官出现功能障碍，引起干细胞衰老和机体衰老^[16]。④DNA损伤学说：认为当干细胞发生DNA损伤而自身修复失败将导致细胞衰老甚至凋亡。不良细胞外微环境可导致干细胞发生DNA损伤，可抑制DNA合成，并改变干细胞形态特征，促进衰老^[17]。⑤表观遗传学说：表观遗传是指细胞的DNA序列不变，而基因表达发生可遗传的改变，主要包括组RNA干扰、DNA甲基化、染色质重塑、蛋白修饰等。例如，DNA甲基化可通过影响DNA与蛋白质间作用方式及DNA构象来维持干细胞的正常功能，并与衰老过程密切相关^[18]。

3 逆转干细胞衰老的干预手段

目前针对干细胞衰老的干预手段，主要包括延缓干细胞衰老速度、恢复或增强干细胞活性及基因改造干细胞三方面。

3.1 延缓干细胞衰老速度 首先，采用体外三维培养法培养干细胞相对于传统培养方法更符合体内干细胞生存状态，被证明可有效延缓复制性衰老。研究表明低氧及三维培养环境有助于延缓干细胞的衰老。应用组蛋白乙酰转移酶抑制剂可有效延缓干细胞复制性衰老的发生。另外，研究表明药物干预可延缓MSCs的衰老。比如雷帕霉素可通过抑制蛋白稳态失衡、调节线粒体功能失常、抑制受损的细胞间信号转导延缓干细胞衰老，其内在机制可能是通过调控mTOR信号通路降低衰老相关标志物的表达水平，同时上调过氧化氢酶的表达，帮助清除细胞内过量的ROS和氧化应激^[19]；褪黑素可通过抑制PI3K/AKT/mTOR信号通路提高衰老牙周膜干细胞的自噬水平，从而延缓其衰老。阿卡波糖可通过影响细胞表观遗传学变化、抑制受损的细胞间信号转导阻碍干细胞衰老^[20]。多种生长因子诸如成纤维细胞生长因子（fibroblast growth factor, FGF-2）、 β 型干扰素

（interferon β , IFN- β ）、巨噬细胞迁移抑制因子（macrophage migration inhibitory factor, MIF）等均可不同程度抑制干细胞衰老^[21]。此外，二甲双胍、亚精胺、锂盐、非甾体类抗炎药、甘氨酸、葡萄糖胺、雌二醇、维生素C、多效蛋白等药物亦可通过不同机制调控细胞生物学功能，延缓干细胞衰老^[22]。

3.2 恢复或增强衰老干细胞的活性 研究表明，抗氧化剂N-乙酰-L-半胱氨酸（N-acetyl-L-cysteine, NAC）可有效纠正活性氧自由基积累所引起的细胞损伤效应。抗坏血酸可通过增强端粒酶活性促进衰老BMSCs增殖。与传统胎牛血清培养基相比，血小板裂解物可为干细胞提供其生长所必须的多种细胞因子，对于干细胞的生长分化潜能具有较好的维持作用^[23]。含有成纤维细胞生长因子（fibroblast growth factor, FGF）、血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）、血小板衍生生长因子（platelet derived growth factor, PDGF）、抗坏血酸的培养基均可显著增加干细胞的复制速率和倍增数目^[24]。此外，黄芪、川穹嗪等中成药或其提取物能提高衰老骨髓间充质干细胞的活力，促进自我更新，增强其成骨分化和神经分化能力^[25]。除去外加因子或者药物的方法外，还有学者通过细胞共培养体系实现了恢复衰老干细胞功能的目的。Rohan等^[26]将年轻供体的MSCs与年老供体的HSCs共培养，以模拟其生长微环境中MSCs与HSCs的相互作用。发现MSCs可通过分泌细胞外囊泡传递自噬相关的mRNA，调控HSCs自噬过程，修复衰老HSCs的功能，从而有望在未来临床应用中扩大骨髓移植的供体范围，造福更多患者。

3.3 基因改造干细胞 这里主要指诱导多能干细胞（induced pluripotent stem cells, iPSCs）。2006年，日本学者Takahashi等首次借助特定转录因子重新编程将小鼠成纤维细胞改造为iPSCs^[27]。经过多年的研究改进，其诱导过程逐渐简化，来源更加广泛。iPSCs因其经历基因改造，其细胞活力及增殖分化能力显著增强，从而被认为是重要的间充质干细胞来源。iPSCs经证明能够在维持稳定的生物学功能和一致的基因表达的前提下扩增至40代，此过程中，继而分化再生为多种组织器官以供器官移植和组织再生需要。目前已证明iPSCs在心肌梗死、阿尔兹海默症、帕金森氏病等多种衰老相关的心血管疾病或神经系统疾病的动物模型中均有治疗效果^[28]。但由于其诱导效率不稳定和发育阶段偏

早期等方面的原因,其临床应用目前受到一定制约,尚需进一步研究和改良。

4 干细胞在机体抗衰老中的应用及机制

目前,干细胞移植已被广泛应用于衰老相关疾病的治疗领域,例如肌肉萎缩症、骨髓衰竭、骨质疏松和骨关节炎、糖尿病、心血管疾病等^[29,30]。目前普遍认为,干细胞的自我更新和多向分化、旁分泌功能、免疫调节能力和低免疫原性对于干细胞抗机体衰老功能的发挥至关重要。研究表明,MSCs 在皮肤伤口修复中,可促进顽固性溃疡愈合。向心肌内局部注射自体间充质干细胞,可出现持续性的心肌运动功能改善,从而有效缓解心肌梗死症状^[31]。此外,MSCs 可通过其免疫调节作用维持 Th1 / Th2 细胞亚群之间的平衡,同时抑制 T 细胞的活化,促进活化状态的 T 细胞凋亡,从而有效治疗与免疫相关的衰老性疾病,如类风湿性关节炎、骨质疏松症等^[32]。另有研究显示,采用人脐带血间充质干细胞可有效恢复受损的卵巢功能和生殖能力^[33]。在干细胞与皮肤抗衰老方面,脂肪干细胞(ASCs)经证明可通过自身分泌作用或直接分化促进真皮细胞修复,减少或预防其光老化反应。同时也可促进老化过程中皮肤组织的再生^[34],其机制可能与其促进胶原合成、抑制胶原降解、抗氧化、抗炎症浸润、促血管生成、抑制黑色素等功能有关。另有研究表明,人脐带间充质干细胞可在体外分化为内皮前体细胞,后者的条件培养基可显著提高表皮角质细胞和真皮成纤维细胞的增殖和迁移能力,促进其胶原合成,从而改善皮肤老化状态,缓解皱纹和色素沉着^[35]。此外,干细胞注射在颜面部年轻化中也有广泛应用。如纳米脂肪,其中含有丰富的脂肪间充质干细胞、细胞外基质以及多种生物活性因子,可有效改善皮肤质地,减轻皱纹;改善皮肤色素沉着;改善面部凹陷;促进毛发再生,改善脱发过程^[36,37]。而脂肪干细胞胶、活性纳米脂肪等纳米脂肪衍生物因其含有更多高质量的干细胞和细胞外基质表现出更好的促颜面部年轻化功效^[38]。此外,干细胞分泌的外泌体中携带很多与衰老或抗衰老相关的 miRNA,这些 miRNA 可通过影响机体细胞的生物学功能,调节衰老相关信号通路,从而影响机体衰老过程^[39]。Yu 等^[40]发现老年恒河猴骨髓来源 MSC 外泌体中的 miR-125b 表达下降,而前期研究发现作为哺乳

动物 miR-125b 家族的同源物,miRNA (lin-4) 可通过控制胰岛素 / 胰岛素样生长因子 1 途径影响组织衰老速度^[41]; miRNA (lin-4) 的过表达可延长寿命,而突变的丧失加速了组织的衰老,因此,可推测 miR-125b 对抗衰老有重要作用。慢性炎症可加速全身衰老,miR-181 家族成员具有抗炎作用,同时 miR-181 也可调节 MSC 的分化^[42],研究表明 miR-181 家族成员在 MSC 外泌体中随着年龄的增长而下调。此外,Davis 等研究表明年龄相关的骨质减少和骨质疏松症可能是由干细胞,特别是 BMSCs 的潜在缺陷引起的,他们发现其中一个潜在的机制是 miR-183-5p 随着衰老而增加,导致 MSC 的衰老并抑制成骨分化。上述 miRNA 的下调诱导了与 MSC 相关的年龄相关功能障碍,进一步研究其他的 miRNA 将有助于阐明 MSC 外泌体的抗衰老治疗的关键分子机制。

5 展 望

衰老和抗衰老一直是科学界关注的焦点问题。衰老是一个普遍存在的病理生理过程,随年龄增加逐步加重,可引起体内多系统组织器官的生理功能出现下降和紊乱。随着干细胞相关研究的深入,干细胞与机体衰老和抗衰老的关系及其内在机制逐渐引起人们的重视。目前已知机体衰老会引起体内多种不同来源干细胞呈现衰老状态,导致其生物学功能出现紊乱,从而加重机体衰老,同时也抑制干细胞在组织再生和细胞治疗方面的应用。目前认为干细胞衰老与氧化应激、端粒与端粒酶、蛋白质内稳态、DNA 损伤、表观遗传调控等多种机制有关。目前针对上述机制进行靶向调控对于逆转干细胞衰老状态,恢复其受损的生物学功能具有一定效果,但需要注意的是,干细胞移植领域目前缺乏统一管理,亟待设置完善的管理办法,更好地规范行业发展,同时需要确保评价标准的可靠性和质量的可控性,特别是细胞干性的评估和维持、细胞纯度和均一性、细胞内外致病因子的检测和生物安全性的保证。做好术后并发症的处理和预防工作。随着研究的深入,寻找干细胞衰老的新机制,继续深入探索干细胞衰老与机体衰老的内在联系,必将为逆转干细胞衰老和机体抗衰老过程提供新思路和新希望。

参考文献

- [1] Partridge L, Deelen J, Slagboom PE. Facing up to the global challenges of ageing[J]. Nature, 2018, 561(7721): 45-56

- [2] Yamakawa H, Kusumoto D, Hashimoto H, et al. Stem Cell Aging in Skeletal Muscle Regeneration and Disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5): 1830
- [3] Peters K, Herman S, Khoonsari PE, et al. Metabolic drift in the aging nervous system is reflected in human cerebrospinal fluid[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 18822
- [4] Paneni F, Diaz Canestro C, Libby P, et al. The Aging Cardiovascular System: Understanding It at the Cellular and Clinical Levels[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(15): 1952–1967
- [5] Gualano B, Rawson ES, Candow DG, et al. Creatine supplementation in the aging population: effects on skeletal muscle, bone and brain[J]. *Amino Acids*, 2016, 48(8): 1793–1805
- [6] Shahal T, Segev E, Konstantinovskiy T, et al. Deconvolution of the epigenetic age discloses distinct inter-personal variability in epigenetic aging patterns[J]. *Epigenetics Chromatin*, 2022, 15(1): 9.
- [7] Feng FK, E LL, Kong XP, et al. Lipofuscin in saliva and plasma and its association with age in healthy adults[J]. *Aging Clin Exp Res*, 2015, 27(5): 573–580
- [8] Qing Z, Ling-Ling E, Dong-Sheng W, et al. Relationship of advanced oxidative protein products in human saliva and plasma: age- and gender-related changes and stability during storage[J]. *Free Radic Res*, 2012, 46(10): 1201–1206
- [9] Yang YK, Ogando CR, Wang See C, et al. Changes in phenotype and differentiation potential of human mesenchymal stem cells aging in vitro[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 131
- [10] Xiang QY, Tian F, Du X, et al. Postprandial triglyceride-rich lipoproteins-induced premature senescence of adipose-derived mesenchymal stem cells via the SIRT1/p53/Ac-p53/p21 axis through oxidative mechanism[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(24): 26080–26094
- [11] Wang X, Zou X, Zhao J, et al. Site-Specific Characteristics of Bone Marrow Mesenchymal Stromal Cells Modify the Effect of Aging on the Skeleton[J]. *Rejuvenation Res*, 2016, 19(5): 351–361
- [12] 乔朋艳, 刘洪臣. 高龄老年人骨髓干细胞分离培养与生物学特性分析实例报告 [J]. *中华老年口腔医学杂志*, 2017, 15(04): 193–197
- Qiao PY, Liu HC. The preliminary research on geriatric dental pulp stem cells from an 88-year-old man[J]. *Chin J Geriatr Dent*, 2017, 15(4): 193–197
- [13] Yu SJ, Liu HC, Ling-Ling E, et al. Proliferation and differentiation of osteoblasts from the mandible of osteoporotic rats[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2012, 237(4): 395–406
- [14] Morris O, Jasper H. Reactive Oxygen Species in intestinal stem cell metabolism, fate and function[J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 166: 140–146
- [15] Celtikei B, Erkmen GK, Dikmen ZG. Regulation and Effect of Telomerase and Telomeric Length in Stem Cells[J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2021, 16(7): 809–823
- [16] Gu LF, Chen JQ, Lin QY, et al. Roles of mitochondrial unfolded protein response in mammalian stem cells[J]. *World J Stem Cells*, 2021, 13(7): 737–752
- [17] Banimohamad-Shotorbani B, Kahroba H, Sadeghzadeh H, et al. DNA damage repair response in mesenchymal stromal cells: From cellular senescence and aging to apoptosis and differentiation ability[J]. *Ageing Res Rev*, 2020, 62: 101125
- [18] Wang R, Wang Y, Zhu L, et al. Epigenetic Regulation in Mesenchymal Stem Cell Aging and Differentiation and Osteoporosis[J]. *Stem Cells Int*, 2020, 2020: 8836258
- [19] Zhang S, Zhang R, Qiao P, et al. Metformin-Induced MicroRNA-34a-3p Downregulation Alleviates Senescence in Human Dental Pulp Stem Cells by Targeting CAB39 through the AMPK/mTOR Signaling Pathway[J]. *Stem Cells Int*, 2021, 2021: 6616240.
- [20] Harrison DE, Strong R, Alavez S, et al. Acarbose improves health and lifespan in aging HET3 mice[J]. *Aging Cell*, 2019, 18(2): e12898
- [21] Lee HJ, Choi B, Kim Y, et al. The Upregulation of Toll-Like Receptor 3 via Autocrine IFN- β Signaling Drives the Senescence of Human Umbilical Cord Blood-Derived Mesenchymal Stem Cells Through JAK1[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1659
- [22] Partridge L, Fuentealba M, Kennedy BK. The quest to slow ageing through drug discovery[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(8): 513–532
- [23] Barro L, Su YT, Nebie O, et al. A double-virally-inactivated (Intercept-solvent/detergent) human platelet lysate for in vitro expansion of human mesenchymal stromal cells[J]. *Transfusion*, 2019, 59(6): 2061–2073
- [24] Mohammadi S, Nikbakht M, Malek Mohammadi A, et al. Human Platelet Lysate as a Xeno Free Alternative of Fetal Bovine Serum for the In Vitro Expansion of Human Mesenchymal Stromal Cells[J]. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*, 2016, 10(3): 161–171
- [25] Pu X, Chai Y, Guan L, et al. Astragalus improve aging bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs) vitality and osteogenesis through VD-FGF23-Klotho axis[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2020, 13(4): 721–729
- [26] Kulkarni RS, Bajaj MS, Kale VP. Induction and Detection of Autophagy in Aged Hematopoietic Stem Cells by Exposing Them to Microvesicles Secreted by HSC-Supportive Mesenchymal Stromal Cells[J]. *Methods Mol Biol*, 2019, 1854: 21–34
- [27] Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors[J]. *Cell*, 2006, 126(4): 663–676
- [28] Han F, Bi J, Qiao L, et al. Stem Cell Therapy for Alzheimer's Disease[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1266: 39–55
- [29] Hwang JJ, Rim YA, Nam Y, et al. Recent Developments in Clinical Applications of Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 631291
- [30] Cheng C, Wentworth K, Shoback DM. New Frontiers in Osteoporosis Therapy[J]. *Annu Rev Med*, 2020, 71: 277–288
- [31] Haack-Sorensen M, Friis T, Mathiasen AB, et al. Direct intramyocardial mesenchymal stromal cell injections in patients with severe refractory angina: one-year follow-up[J]. *Cell Transplant*, 2013, 22(3): 521–528
- [32] Kuppa SS, Kim HK, Kang JY, et al. Role of Mesenchymal Stem Cells and Their Paracrine Mediators in Macrophage Polarization: An Approach to Reduce Inflammation in Osteoarthritis[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21): 13016
- [33] Zheng Q, Fu X, Jiang J, et al. Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell Transplantation Prevents Chemotherapy-Induced Ovarian Failure via the NGF/TrkA Pathway in Rats[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 6539294
- [34] Qin F, Huang J, Zhang W, et al. The Paracrine Effect of Adipose-Derived Stem Cells Orchestrates Competition between Different Damaged Dermal Fibroblasts to Repair UVB-Induced Skin Aging[J]. *Stem Cells Int*, 2020, 2020: 8878370
- [35] Lee HJ, Lee EG, Kang S, et al. Efficacy of microneedling plus human stem cell conditioned medium for skin rejuvenation: a randomized, controlled, blinded split-face study[J]. *Ann Dermatol*,

2014, 26(5): 584-591

[36] Sun W, Li T, Yao H, et al. Effects of concentrated growth factor and nanofat on aging skin of nude mice induced by D-galactose[J]. *Physiol Res*, 2021, 70(3): 425-435

[37] Jan SN, Bashir MM, Khan FA, et al. Unfiltered Nanofat Injections Rejuvenate Postburn Scars of Face[J]. *Ann Plast Surg*, 2019, 82(1): 28-33

[38] Atiyeh B, Ghieh F, Oneisi A. Nanofat Cell-Mediated Anti-Aging Therapy: Evidence-Based Analysis of Efficacy and an Update of Stem Cell Facelift[J]. *Aesthetic Plast Surg*, 2021, 45(6): 2939-2947

[39] Ahmadi M, Rezaie J. Ageing and mesenchymal stem cells derived exosomes: Molecular insight and challenges[J]. *Cell Biochem Funct*, 2021, 39(1): 60-66

[40] Yu JM, Wu X, Gimble JM, et al. Age-related changes in mesenchymal stem cells derived from rhesus macaque bone marrow[J]. *Aging Cell*, 2011, 10(1): 66-79

[41] Rajasingh S, Sigamani V, Selvam V, et al. Comparative analysis of human induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells and umbilical cord mesenchymal stem cells[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(18): 8904-8919

[42] Nguyen HT, Jacobs K, Spits C. Human pluripotent stem cells in regenerative medicine: where do we stand?[J]. *Reproduction*, 2018, 156(5): R143-R153

(收稿日期: 2022-02-25)



张戎 解放军总医院口腔医学研究所 博士后 武警烟台特勤疗养中心 副主任医师

研究方向: 牙周组织再生 / 干细胞微囊泡与种植体材料表面改性

既往业绩: 中华口腔医学会口腔全科医学专委会青年委员、北京口腔医学会口腔颌下颌关节病学及颌学专业委员会委员、北京口腔医学会口腔种植专委会青年委员、山东省医师协会口腔医师分会牙周亚委员会委员, 担任 SCI 期刊 *Oral Diseases* 审稿人、*Journal of Clinical Pediatric Dentistry* 青年编审、中文核心期刊《口腔颌面修复学杂志》、《中华老年口腔医学杂志》审稿人及英文编审。参与发表 SCI 论文 15 篇, 其中以第一、共同第一或通讯作者在国际高水平 SCI 杂志发表论著 6 篇, 累计影响因子 35.80, 中文核心期刊论文 6 篇。主持国家级课题 2 项、省部级课题 2 项, 参与国家级课题 3 项, 参编专著 1 部, 参译专著 1 部。以第一发明人申请国家发明专利 5 项, 实用新型专利 1 项, 其中获批国家发明专利 2 项。参与制定中华口腔医学会团体标准 1 项。荣获 2020、2021 年度武警特色医学中心科研工作先进个人。



鄂玲玲 解放军总医院第一医学中心口腔科 副研究员

研究方向: 口腔软硬组织再生、干细胞治疗、干细胞衰老

既往业绩: 主持北京市自然科学基金 1 项、北京市海淀区卫生健康发展科研培育计划 1 项、解放军总医院临床科研扶持基金 2 项; 参与国家 863 计划 1 项、国家自然科学基金 3 项; 获国家科技进步二等奖 1 项、解放军总医院科技进步二等奖 1 项; 以第一或通信作者发表论文 31 篇, 含 SCI 13 篇; 获发明专利 2 项、实用新型专利 1 项; 辅助培养博士后 10 名、博士生 16 名、硕士研究生 2 名; 兼任中华口腔医学会口腔生物医学专业委员会委员、北京口腔医学会口腔生物医学专业委员会常委、《中华老年口腔医学杂志》和《口腔颌面修复学杂志》编委。



刘洪臣 主任医师、教授、博士生导师。历任解放军总医院口腔医学中心主任, 全军口腔医学研究所所长、国务院学位委员会学科评议组成员、教育部研究生指导委员会委员、全国继续医学教育委员会委员; 中华口腔医学会副会长及老年口腔医学、全科口腔医学、口腔修复学等专委会主任委员; 北京口腔医学会副会长及种植专业委员会主委; 中华医学会医学美学与美容学分会主委; 中国整形美容协会副会长及口腔整形美容分会会长; 中国医师协会美容与整形医师分会副主委; 解放军口腔专委会副主委。研究方向为老年口腔医学、口腔修复、人工种植牙、口腔医学美容, 提出老年人口腔健康标准及口腔全科医疗规范、提出人工种植牙种植位点麻醉术及老年口腔种植特点。主持国家、省部课题 20 余项, 培养硕博士及博士后 150 余名。发表论文 500 余篇, 主编专著 20 部, 获国家科技进步二等奖 1 项、军队科技进步一等奖等将项 20 余项; 享受政府特殊津贴。