

· 衰老和老化 ·

衰老机制及抗衰老研究新进展

张婧 毛根祥

专家简介:毛根祥,博士、研究员、博士生导师,浙江省老年医学研究所副所长、浙江省老医学重点实验室副主任(主持工作)。现任中国老年学与老年医学学会抗衰老分会委员;中国老年保健医学研究会老年骨质疏松分会委员;浙江省医学会老年医学分会委员;浙江省药学会药理专业委员会委员;《中华老年病研究电子杂志》编委;《中国现代应用药学》青年编委。主要从事老年医学基础研究,发表学术论文(包括SCI论文)70余篇;副主编、参编、编译专著7部;主持及参与国家级和省部级科研近20项。获得浙江省医药卫生科技奖二等奖1项,浙江省药学会科技奖三等奖1项。荣获浙江省卫生高层次人才培养工程“医坛新秀”和“创新人才”培养对象称号。

【摘要】 衰老是指随着年龄的增长,机体生理功能发生逐渐衰退的过程。细胞衰老在多种年龄相关疾病中起重要作用。在不同生物体中发现的衰老特征包括基因组不稳定性、端粒磨损、表观遗传改变、蛋白质稳态丧失、营养感应失调、线粒体功能障碍、细胞衰老、干细胞衰竭和细胞间通讯改变。本文重点综述了近年来衰老相关研究的新进展,包括与衰老相关的分子机制、衰老研究领域的新技术,以及抗衰老研究的新成果,并对衰老机制和抗衰老研究的未来发展进行了展望。

【关键词】 衰老;抗衰老;机制;衰老相关分泌表型;单细胞测序

Advances in the study of aging mechanism and anti-aging research Zhang Jing, Mao Genxiang. Zhejiang Provincial Key Lab of Geriatrics, Geriatrics Institute of Zhejiang Province, Hangzhou 310013, China

【Abstract】 Aging is a complex biological process accompanied by a time-dependent functional decline that affects most living organisms. Cellular senescence plays an important role in a variety of age-related diseases. The hallmarks of aging identified in different organisms, include genomic instability, telomere attrition, epigenetic alterations, loss of proteostasis, dysregulated nutrient sensing, mitochondrial dysfunction, cellular senescence, stem cell exhaustion, and altered intercellular communication. This paper reviews the new research progress on aging in recent 3 years, which includes senescence related signaling pathways and mechanisms, new technologies in the field of aging research, and new achievements in anti-aging research, and finally prospects the future development of aging mechanism and anti-aging research.

【Key words】 Aging; Anti-aging; Mechanism; Senescence-associated secretory phenotype; Single cell RNA sequencing

随着卫生条件、疫苗供应和医疗保健等方面的改善与发展,人类寿命逐渐延长。据世界卫生组织预测,到2050年,全世界60岁以上人口将翻倍。年

龄增长被认为是与慢性疾病发展相关的主要危险因素之一^[1-2]。在65岁以上的人群中,90%以上的人至少患有一种慢性疾病,70%以上的人至少患有两种慢性疾病,因此采取合适的治疗性干预措施,减少日益增加的社会负担显得尤为迫切^[3-4]。

衰老是指随着年龄的增长,机体生理功能逐渐发生衰退的过程。伴随年龄的增长,不同类型的压力引起细胞衰老,并导致与年龄相关的疾病,包括糖尿病、阿尔茨海默病、骨关节炎、癌症等的发生^[5-8]。

DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-8757.2022.02.001

基金项目:国家自然科学基金项目(81771520、81701393);浙江省自然科学基金项目(LY21H250001);浙江省卫生健康科技计划项目(2021KY014)

作者单位:310013 杭州,浙江省老年医学研究所 浙江省老年医学重点实验室

通信作者:毛根祥, Email: maogenxiang@163.com

近年来,衰老研究取得了前所未有的进展。Lopez-Otin 等^[2]总结了衰老过程中出现的 9 个特征,包括基因组不稳定性、端粒缩短、表观遗传改变、蛋白质稳态的丧失、营养吸收能力下降、线粒体异常、细胞衰老、干细胞耗竭和细胞通讯的改变。衰老不仅是慢性疾病以及老年期功能衰退的基本驱动因素,还可因多种慢性疾病以及老年综合征的共存而加速发生,导致不同个体新发疾病、残疾或死亡风险的差异。靶向衰老细胞的治疗策略,在延长健康寿命的同时可以预防和缓解许多年龄相关慢性疾病,具有无限潜力。本文主要对近年来衰老的分子机制以及抗衰老研究的最新进展进行梳理、综述及展望。

一、衰老机制研究进展

衰老细胞是个体衰老的重要驱动因素,衰老细胞的累积被认为是衰老发生的内在根本机制。细胞周期的停滞是细胞衰老的前提。细胞衰老的标志包括周期蛋白依赖激酶抑制剂(p16^{INK4A}、p21 和 p27 等)的表达、细胞肥大、衰老相关 β -半乳糖苷酶活化、DNA 损伤积累、衰老相关异染色质凝集、代谢障碍和衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP),如白细胞介素(interleukin, IL)-1、IL-6、IL-8、单细胞趋化吸引蛋白 1、基质金属蛋白酶 1 和 3、血管生长因子、肝细胞生长因子、胰岛素生长因子 1、碱性成纤维细胞生长因子等^[9]。

细胞衰老是一把双刃剑,其可作为一种抗肿瘤机制,通过上调周期蛋白依赖性激酶抑制剂来响应致癌信号。同时,衰老在调节组织修复或胚胎发生方面也发挥了重要作用。随着人体内衰老细胞不断累积,大量 SASP 持续分泌形成特定衰老炎症微环境,进而影响周围组织细胞。衰老表型扩散至局部或其他器官,加速整体衰老,是导致老年个体出现长期慢性炎症状态的重要原因,也是引起衰老相关疾病的重要因素之一。

(一)烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺)代谢与衰老

NAD⁺作为氧化还原反应的辅酶,是能量代谢的核心分子,也是非氧化还原 NAD⁺依赖性酶(包括去乙酰化酶 sirtuins、CD38 和多聚 ADP-核糖聚合酶)的核心辅助因子。NAD⁺可以直接或间接影响包括代谢途径、DNA 修复、染色质重塑、细

胞衰老和免疫细胞功能等许多关键的细胞功能,对于维持组织和代谢稳态以及健康老龄化至关重要^[10]。在包括啮齿动物和人类在内的多种模式生物中,衰老伴随着组织和细胞 NAD⁺水平逐渐下降,而 NAD⁺水平下降与许多与衰老相关的疾病,包括认知能力下降、癌症、代谢疾病、肌肉减少症和虚弱等有关。许多与衰老相关的疾病可以通过恢复 NAD⁺水平来减缓甚至逆转。

Gan 等^[11]报道,CD38 缺乏可显著减轻血管紧张素 II 诱导的小鼠血管重构,而 CD38 缺乏或补充 NAD⁺可以抑制与衰老相关的细胞外小泡的生物合成、分泌和内化,从而显著缓解血管紧张素 II 诱导的血管衰老。此外,CD38 缺乏对血管平滑肌细胞衰老的保护作用还与 sirtuins 介导的线粒体稳态维持和血管平滑肌细胞中线粒体-溶酶体轴的激活,从而使得溶酶体功能障碍的恢复有关。电子传递链功能障碍或缺氧会导致细胞内还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(reduced nicotinamide adenine dinucleotide, NADH)的毒性积累^[12-13],但在此条件下细胞如何再生 NAD⁺尚不清楚。

Liu 等^[14]的研究证明,甘油-3-磷酸(glycerol-3-phosphate, Gro3P)的生物合成是内源性 NAD⁺再生的途径之一。干扰 Gro3P 合成可抑制酵母增殖,缩短秀丽隐杆线虫的寿命,抑制癌细胞的生长,并导致小鼠肝脏代谢紊乱;而增强 Gro3P 合成可以抑制 Ndufs4^{-/-}小鼠的神经炎症并延长其寿命。Gro3P 生物合成是一个进化保守的 NADH/NAD⁺氧化还原稳态协调器,并为线粒体复合体 I 疾病提供了治疗靶点。Hou 等^[15]报道,在具有 β -淀粉样蛋白的 APP/PS1 突变转基因小鼠的大脑中 NAD⁺水平降低且炎症标志物增加。用 NAD⁺前体烟酰胺核苷治疗 APP/PS1 突变小鼠 5 个月可增加脑 NAD⁺水平,降低促炎因子表达,减少小胶质细胞和星形胶质细胞的活化。该研究证明烟酰胺核苷是通过 cGAS-STING 依赖性途径在 APP/PS1 突变小鼠中诱导线粒体自噬,降低阿尔茨海默病小鼠大脑中的 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 炎症小体表达、DNA 损伤、细胞凋亡和细胞衰老,从而改善了小鼠的认知和突触功能。

(二)铁稳态与衰老

铁是人体内必需的微量元素之一,有着重要的生理功能。几乎所有真核生物的各种生物过程,包括

能量产生、DNA 合成、复制、解毒等都需要铁的参与。然而,除了表面/管腔细胞的生理性剥落或出血外,人体没有任何有效的途径从体内去除铁。高浓度的不稳定铁会产生活性氧,产生高度的细胞毒性,可能对细胞和器官造成损害。因此,细胞水平铁的储存和运输之间的平衡和调控十分重要^[16]。衰老对铁的体内平衡有着深远的影响,而与年龄相关的铁稳态失调通常与多种与年龄相关的病理有关,其中包括骨吸收和神经退行性疾病,例如阿尔茨海默病、帕金森病等^[17-18]。

目前认为,衰老导致铁过量的可能原因包括:

①代谢率和辅因子分子对铁的需求降低;②血红蛋白含量减少;③女性更年期导致的相对铁超负荷^[19-20]。研究人员通过分析超过 100 万人的遗传信息确定了 10 个与长寿和健康有关的基因座,在这些基因座中均发现和血液中铁元素代谢相关的基因^[21]。该项研究结果表明,血液中的铁水平过高会增加过早死亡的风险,维持血液中铁的健康水平可能是改善衰老和延长寿命的关键。铁死亡是铁依赖的毒性脂质活性氧簇的聚集和多不饱和脂肪酸的消耗所引起的细胞死亡形式^[22],可由抑制谷胱甘肽生物合成的小分子或谷胱甘肽依赖性抗氧化酶谷胱甘肽过氧化物酶 4 引发,其特征是活性氧的铁依赖性积累和质膜多不饱和脂肪酸的消耗。当细胞内脂质活性氧水平超过谷胱甘肽过氧化物酶 4 的抗氧化活性时,会导致氧化还原稳态的破坏。亚铁可通过形成有毒的脂质自由基引发膜磷脂中多不饱和脂肪酸的有害过氧化,最终导致细胞死亡^[23-24]。

越来越多的证据强调了铁死亡在衰老相关疾病中的关键作用。研究人员发现,老年人和白内障患者晶状体均表现出与年龄相关的铁死亡敏感性,表现为活性氧形成增加、脂质过氧化升高和细胞内氧化还原活性铁积累,构成衰老和白内障发生过程中铁下垂的三个特征^[25]。神经元铁滞留诱导 DNA 损伤,基因组不稳定导致过早衰老^[26]。在大脑中,铁水平随着年龄的增长而升高,与阿尔茨海默病、帕金森病中所见的衰弱和神经退行性变增加有关^[27-29]。深入了解全身和细胞铁平衡与机体衰老之间的相互联系,将有助于深入剖析多种与年龄相关疾病的病因,推进延缓衰老和各种与年龄相关的疾病治疗策略的发展。

(三)病毒诱导的细胞衰老

病毒侵入(例如麻疹病毒和呼吸道合胞病毒)可以使得宿主细胞发生显著变化,导致细胞衰老,并影响病毒传播^[30-31]。研究发现,病毒诱导的细胞衰老和 SASP 分泌与固有免疫信号通路 cGAS-STING 有关^[32]。病毒进入宿主细胞后,病毒 DNA 释放到细胞质中,可被 cGAS 识别,导致 cGAS-STING 通路激活以及下游核因子 κ B 和干扰素调控因子 3 的激活。核因子 κ B 转录 SASP 因子基因,而激活的干扰素调控因子 3 可诱导干扰素 β 的转录,激活 p16 和 p21,诱导细胞生长停滞。此外,病毒本身可以诱导还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸和黄嘌呤氧化酶的活化,导致活性氧积累、DNA 损伤和叉头框蛋白(forkhead box protein, FOX) A1 表达,进而诱导 p16 转录逆转录转座元件长散布核元件 1 被 cGAS 识别。

新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)是由严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 型(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)引起的,以严重肺部受累、呼吸窘迫、全身血栓形成和死亡为特征的严重疾病^[33]。高龄、糖尿病、肥胖、男性和高血压是严重 COVID-19 相关的主要危险因素^[34-35]。COVID-19 与病毒诱导的细胞衰老密切相关。Wang 等^[36]构建了 COVID-19 患者肺部的多组学和单核转录组图谱,揭示了 SARS-CoV-2 在不同肺部和浸润性免疫细胞群中感染相关病理特征的分子基础,深度解析了 COVID-19 患者肺组织的细胞和分子病理表型组特征,明确了肺实质衰老为 COVID-19 病理的分子状态。研究人员对 18 例 COVID-19 患者的肺解剖样本和其中 6 例患者的临终血浆样本进行了评估,发现在受感染的肺上皮细胞和内皮细胞中,血浆和肺纤溶酶原激活物抑制剂 -1 浓度升高,血栓纤溶功能受损,以及细胞衰老分子标志物,包括 p21、H2A.X、p16 和沉默信息调节因子 2 相关酶 1(silencing information regulator 2 related enzyme 1, SIRT1)的改变,提示在 COVID-19 患者肺组织中,修复能力缺陷、肺泡上皮和内皮细胞损伤与氧化应激、细胞衰老之间存在密切关系^[37]。

有研究发现, SARS-CoV-2 感染细胞后,会诱导产生 SASP,进而影响附近未感染细胞出现衰老样细胞周期停滞,而且即使在 SARS-CoV-2 被清除后这种影响仍然持续存在^[38]。Meyer 等^[39]报道,

病毒感染或转染 SARS-CoV-2 刺突蛋白的人上皮细胞表现出衰老表型, IL-6 信号应答被激活, 释放出 SASP 并通过旁分泌诱导内皮细胞出现衰老。Lee 等^[40]在 COVID-19 患者气道黏膜发现衰老标志分子, 且患者血清中 SASP 水平升高。通过单细胞测序以及高通量蛋白质组学分析, 他们在分子水平上证实了 COVID-19 患者样本上呼吸道上皮细胞中存在与病毒感染有关的衰老及 SASP 的改变。病毒诱导的衰老细胞所分泌的细胞上清增强了巨噬细胞旁分泌和衰老表型, 进一步证明 COVID-19 的发病机制与衰老调控的免疫升级和促血栓效应密切相关。

线粒体 DNA 的释放是细胞损伤的一种原始反应机制, 被认为是全身炎症反应的一个强有力的触发器^[41]。而细胞外的端粒 DNA 被认为能够抑制多种炎症途径^[42]。Storci 等^[43]认为, 在衰老过程中, 细胞外端粒 DNA 库会逐渐枯竭, 而且男性比女性枯竭情况更为严重, 因此老年男性感染 COVID-19 预后差、病死率高可能与细胞外线粒体 DNA 的增加以及抗炎端粒 DNA 库的减少诱发的过度炎症有关。

二、单细胞测序在衰老研究中的应用

RNA 测序是通过检测样本中的 RNA 转录本开展基因表达分析的常见技术。以往 Bulk RNA 测序的对象多为组织样本或细胞群, 这使得细胞之间的差异有可能被平均值所掩盖。而单细胞 RNA 测序技术则提供了在单细胞分辨率下解析基因表达的可能性, 可以更好地研究这些组织及其中存在的不同类型的细胞^[44-45]。

衰老是一个异质性的过程, 在此过程中单个细胞的紊乱表现出不同程度地增加, 从而导致器官和组织功能逐渐下降。在单个细胞水平研究衰老相关的细胞和分子特征将有助于深入了解复杂的衰老过程并揭示导致衰老的因素。Ma 等^[46]创建了年轻和年老的非人灵长类动物的肺、心脏和动脉的单核/细胞转录组图谱, 发现细胞特异性的炎症反应增加和病毒防御功能受损是心肺衰老的重要特征。其中, 肥大细胞、浆细胞和 CD8⁺ T 细胞等炎症相关细胞类型在年老个体的肺组织中积累。此外, 衰老的心肺系统(尤其是肺组织)中的驻留免疫细胞发生过度活化, 并且免疫细胞与基质细胞的炎性互作增强。更为重要的是, 随着年龄的增长, 肺泡上皮屏障、心肌细胞和血管内皮细胞中 SARS-CoV-2 受体血管紧张

素转换酶 2 的表达增加。IL-7 在老年心肺组织中积累, 以核因子 κ B 依赖的方式诱导人血管内皮细胞中血管紧张素转换酶 2 的表达, 该途径可被维生素 C 阻断。

Huang 等^[47]利用单细胞 RNA 测序技术解析了不同年龄段的男性和女性的外周血免疫细胞, 阐述了性别和衰老对免疫系统的影响。他们研究发现, 在年轻女性体内, 与 T 细胞和 B 细胞相关信号通路增强。无论男性还是女性, 血液中单核细胞的百分比都会随着年龄增长而增加, 而初始 T 细胞的百分比随之下降。女性有更多的浆细胞和更强的 B 细胞激活因子/增殖诱导配体系统, 与更强的适应性免疫反应一致, 而男性血液中自然杀伤细胞比例更高, 某些炎症基因的表达显著升高。这些发现有助于理解基于性别的免疫疾病易感性差异背后的机制。科学家们对不同年龄段健康女性的眼睑皮肤样本进行了单细胞转录组测序和分析, 确定了 11 种细胞类型以及 6 个基底细胞亚群^[48]。该研究发现, 光老化相关的变化和慢性炎症会随着年龄的增长逐渐增加, 参与发育过程的转录因子在衰老过程中出现早发性的下降。

另外, 抑制成纤维细胞中的转录因子 *HES1* 和角质细胞中的 Kruppel 样因子 6 会影响细胞增殖, 并增加衰老过程中的炎症和细胞衰老, 而激活 *HES1* 基因或槲皮素治疗可以缓解真皮成纤维细胞的细胞衰老。海马体在学习和记忆中起着至关重要的作用, 它随着年龄的增长而逐渐退化, 在功能上与各种人类神经退行性疾病有关。Zhang 等^[49]建立了第一个灵长类海马衰老的单核转录组图谱, 鉴定了 12 种细胞类型, 发现其中受衰老影响最大的是神经瞬时扩增祖细胞和小胶质细胞。进一步解析基因表达动态变化发现, 在神经发生轨迹中神经瞬时扩增祖细胞分裂以及神经元功能受损。此外, 衰老的小胶质细胞和少突胶质细胞中促炎反应的升高, 以及衰老内皮细胞中凝血通路的失调, 都可能产生对神经发生不利的微环境。

三、抗衰老研究进展

细胞衰老导致基因组不稳定、线粒体功能障碍、代谢改变、干细胞衰竭等, 加快了各种组织器官的稳态失衡, 增加了与年龄相关的疾病和死亡的易感性。SASP 包括促炎细胞因子、趋化因子、蛋白酶、生物活性脂质、细胞外囊泡、代谢产物、脂质, 可

以加速慢性炎症和组织功能障碍^[2]。在年龄相关的疾病研究中发现,将衰老细胞作为一种治疗靶点,可能在延长健康寿命的同时,预防和缓解许多增龄相关的慢性疾病。近年来针对衰老细胞抗凋亡途径以及其他信号通路,将其作为抗衰老治疗靶点的药物研发飞速发展,其中特异性诱导衰老细胞凋亡的药物被称为 Senolytics,抑制衰老标志物特别是 SASP 的药物被称为 Senomorphics^[50]。

(一) Senolytics

1. 达沙替尼和槲皮素的药物组合:首个被报道的 Senolytics。衰老的人前脂肪细胞的转录组分析发现,衰老细胞依赖衰老细胞抗凋亡途径,包括肝配蛋白受体、BCL-2/BCL-XL 家族成员、磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B、缺氧诱导因子 1 α 等,从而保护它们避免凋亡^[51]。

达沙替尼是美国食品药品监督管理局批准的抗癌药物,是一种酪氨酸激酶抑制剂,能够抑制细胞增殖、迁移和诱导凋亡。槲皮素是一种天然的黄酮类化合物,可与 PI3K 异构体和 Bcl-2 家族成员相互作用。达沙替尼联合槲皮素治疗对小鼠许多年龄相关疾病,包括虚弱、肠道衰老、骨质疏松、肝脂肪变性、肺纤维化、慢性肾病等具有一定改善作用^[52-53]。目前,该药物组合已被批准用于多项临床实验。

2. FOXO4-DRI 肽: FOXO4 转录因子在衰老细胞中高表达,并通过结合核蛋白 p53 防止细胞死亡^[54]。在此基础上,研究人员设计了 FOXO4-DRI 肽,干扰 FOXO4-p53 相互作用,使 p53 转移到细胞质中,诱导细胞内凋亡^[55]。

3. GL-V9: 汉黄芩素的合成类黄酮类似物,在多种癌细胞中具有促凋亡、抗侵袭、抗转移、抗肿瘤和自噬作用^[56-58]。最近, GL-V9 被证明是一种潜在的 Senolytics 候选药物,它以活性氧依赖的方式优先杀死衰老的乳腺癌细胞以及复制性衰老的小鼠胚胎成纤维细胞^[59]。

4. 罗红霉素:美国食品药品监督管理局批准的大环内酯类抗生素,用于治疗各种细菌感染。研究人员发现其能减弱肺博莱霉素诱导小鼠 NADPH 氧化酶 -4 通路介导的衰老细胞纤维化^[60],被认为是一种新的类型的 Senolytics 候选药物。

5. 水飞蓟花提取物: Woo 等^[61]利用复制性衰老人类皮肤成纤维细胞模型,发现水飞蓟花提取物

通过激活细胞凋亡通路实现衰老细胞的清除。此外,水飞蓟花提取物也可以抑制衰老皮肤成纤维细胞中 IL-6、基质金属蛋白酶 1 等 SASP 的表达,预防由于细胞衰老而导致的机体衰老,甚至重新编程老化的皮肤。

6. 原花青素 C1: Xu 等^[62]报道了一项全新的 Senolytics 候选药物原花青素 C1 能够高效选择性杀死衰老细胞、改善动物生存质量、延长动物寿命。该研究发现,对于细胞复制、癌症相关、辐射和化疗等促衰因素所致的衰老,原花青素 C1 均能识别、杀伤衰老细胞,并可以抑制 SASP 的形成,且原花青素 C1 具有细胞毒性更低,能够更精准靶向衰老细胞而不伤害年轻细胞,同时抗衰功效比槲皮素等天然化合物更强的优点,具有广阔的应用前景。

(二) Senomorphics

与 Senolytics 不同, Senomorphics 抗衰老的思路是通过清除 SASP 以降低炎性衰老和旁观者效应。Senomorphics 只是减轻了衰老细胞对组织造成的损伤,通过消除 SASP 降低正常细胞的老化速度,减少新的衰老细胞生成,从而减缓机体的衰老水平。

1. 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR):雷帕霉素是从细菌中分离出来的大环内酯类化合物。雷帕霉素最初被用作抗真菌药物,后来研究人员发现了其免疫抑制和抗增殖的特性。近年来研究发现,雷帕霉素可以减少细胞衰老并在各种小鼠、大鼠和人类细胞衰老模型中抑制 SASP,具有延缓细胞衰老,抑制 SASP,延长寿命的生物活性^[63],被公认为调节衰老和 SASP 的最成熟的药物之一。雷帕霉素的抗衰老效应和长寿效应主要与其通过降低 S6K 和 4E-BP 的磷酸化而抑制 mTOR 信号通路有关^[64]。

2. 二甲双胍:一种合成双胍类一线药物,最初被批准用于治疗 2 型糖尿病。截至目前,二甲双胍的临床应用范围已经扩展到与衰老有关的疾病,包括胰岛素抵抗、肥胖、肝病、心血管疾病等^[65]。二甲双胍的 Senomorphic 活性表现在其可以直接或间接影响生物老化的特征及其互连,包括通过激活 AMP 活化蛋白激酶和 SIRT1 介导、下调胰岛素/胰岛素生长因子 1 信号和 mTORC1 调节营养信号通路,通过增加 DNA 损伤反应和 DNA 修复来减轻氧化损伤和基因组不稳定,通过增强自噬和抑制蛋白质合成来增强蛋白稳定。此外,二甲双胍治疗通过抑制线

粒体复合物 I 和上调过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子 1 α 改善线粒体功能障碍,诱导干细胞再生和延缓干细胞衰老,通过组蛋白和 DNA 修饰进行转录和调节表观遗传,减少端粒缩短,调节肠道微生物群改善新陈代谢和减少炎症等^[66]。

3. SIRT1:一种依赖于 NAD⁺ 的去乙酰化酶,调控许多参与衰老的信号转导和转录途径。SIRT1 的表达随着年龄的增长而减弱,但在许多生物中,其表达的增加足以延缓细胞衰老,延长寿命^[67]。白藜芦醇是 SIRT1 的激活剂,在低浓度时可以防止细胞衰老和抑制 SASP。例如,在神经细胞中白藜芦醇可以通过激活 SIRT1-STAT3 信号,延缓细胞衰老^[68]。我们的前期研究发现,红景天苷通过抑制 miR-22 激活 SIRT1 诱导线粒体生物合成,延缓人肺成纤维细胞的复制性衰老^[69]。红景天苷可诱导上调线粒体生物合成的关键调控因子过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子 1 α 、核呼吸因子 1 和线粒体转录因子 A,减缓衰老过程中 SIRT1 降低,部分逆转复制性衰老细胞的线粒体功能障碍。Tang 等^[70]发现,红景天苷可缓解二氯化钴诱导的 PC12 细胞氧化应激,提高细胞活力,降低乳酸脱氢酶释放,提高谷胱甘肽过氧化物酶和超氧化物歧化酶活性。红景天苷处理后,细胞缺氧诱导因子 1 α 、ISCU1/2、COX10 和 miR-210 的表达水平升高, Na⁺-K⁺-ATP 酶活性、腺苷三磷酸含量、NAD⁺/NADH 比值、细胞呼吸和细胞耗氧率增加,证明红景天苷处理增强了线粒体能量合成,对细胞线粒体具有保护作用,从而逆转细胞缺氧损伤。

4. 核因子 κ B:作为一种重要的转录因子,核因子 κ B 控制许多基因的表达,包括炎症细胞因子和 SASP,核因子 κ B 的激活也会导致细胞衰老和老化过程。SR12343 是核因子 κ B 抑制物激酶 α /核因子 κ B 信号的抑制剂,可减少由氧化应激或依托泊苷诱导的成纤维细胞的衰老和 SASP 生成。此外,在自然老化的小鼠和几种加速老化动物模型中,用 SR12343 进行处理可以减少衰老,改善组织病理,并延长健康寿命^[71]。

四、结语与展望

近年来,随着抗衰老相关研究的不断深入,无论是衰老的发生机制还是在疾病发生发展中的作用方面,均取得了诸多可喜的研究成果。但是,衰老是由多种因素引起的一个复杂的生物学过程,仍然存

在诸多关键问题有待突破。大部分长寿相关的信号通路和分子机制是基于组织或单一细胞类型水平的研究发现的,而近年来迅速发展起来的单细胞组学研究,使得科学家们可以从单个细胞水平解析机体衰老与相关疾病的分子机制,为揭示衰老的异质过程、探究干预衰老的方法提供了“利器”。伴随着分子机制的更深入解析,寻找有效的抗衰老药物和方法,并通过其干预衰老细胞已成为热点研究领域,越来越多化合物被发现并证实具有研究模式生物寿命的功效。然而这些化合物治疗的有效器官局限性、脱靶问题、长期治疗后出现耐药性从而使衰老细胞更加顽固等也给抗衰老药物的应用和发展带来了风险,如何解决这些问题,有效安全地实现抗衰老以及衰老相关疾病的防治依旧需要继续探索。

衰老是众多慢性疾病的主要危险因素,想要有效地干预衰老及衰老相关疾病,一方面需要借助与结合不断更新的实验分析技术,从根本上提高对衰老问题的理解,另一方面积极寻找具有抗衰老效果的新化合物,双管齐下,促进精准干预衰老和衰老相关疾病的发展。

参 考 文 献

- [1] Kennedy BK, Berger SL, Brunet A, et al. Geroscience: Linking aging to chronic disease[J]. *Cell*, 2014, 159(4):709-713.
- [2] Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L, et al. The hallmarks of aging[J]. *Cell*, 2013, 153(6):1194-1217.
- [3] Forman DE, Maurer MS, Boyd C, et al. Multimorbidity in older adults with cardiovascular disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(19):2149-2161.
- [4] Barnett K, Mercer SW, Norbury M, et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: A cross-sectional study[J]. *Lancet*, 2012, 380(9836):37-43.
- [5] Kirkland JL, Tchkonian T. Senolytic drugs: From discovery to translation[J]. *J Intern Med*, 2020, 288(5):518-536.
- [6] Zhang P, Kishimoto Y, Grammatikakis I, et al. Senolytic therapy alleviates A β -associated oligodendrocyte progenitor cell senescence and cognitive deficits in an Alzheimer's disease model[J]. *Nat Neurosci*, 2019, 22(5):719-728.
- [7] Xu M, Bradley EW, Weivoda MM, et al. Transplanted senescent cells induce an osteoarthritis-like condition in mice[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2017, 72(6):780-785.
- [8] Palmer AK, Gustafson B, Kirkland JL, et al. Cellular senescence: At the nexus between ageing and diabetes[J]. *Diabetologia*, 2019, 62(10):1835-1841.
- [9] Boulestreau J, Maumus M, Jorgensen C, et al. Extracellular

- vesicles from mesenchymal stromal cells: Therapeutic perspectives for targeting senescence in osteoarthritis[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, 175:113836.
- [10] Covarrubias AJ, Perrone R, Grozio A, et al. NAD(+) metabolism and its roles in cellular processes during ageing[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(2):119-141.
- [11] Gan L, Liu D, Liu J, et al. CD38 deficiency alleviates Ang II - induced vascular remodeling by inhibiting small extracellular vesicle-mediated vascular smooth muscle cell senescence in mice[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1):223.
- [12] Diehl FF, Lewis CA, Fiske BP, et al. Cellular redox state constrains serine synthesis and nucleotide production to impact cell proliferation[J]. *Nat Metab*, 2019, 1(9):861-867.
- [13] Yang L, Garcia Canaveras JC, Chen Z, et al. Serine catabolism feeds nadh when respiration is impaired[J]. *Cell Metab*, 2020, 31(4):809-821.e806.
- [14] Liu S, Fu S, Wang G, et al. Glycerol-3-phosphate biosynthesis regenerates cytosolic NAD(+) to alleviate mitochondrial disease[J]. *Cell Metab*, 2021, 33(10):1974-1987.e1979.
- [15] Hou Y, Wei Y, Lautrup S, et al. NAD(+) supplementation reduces neuroinflammation and cell senescence in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease via cGAS-STING[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(37):e2011226118.
- [16] Zeidan RS, Han SM, Leeuwenburgh C, et al. Iron homeostasis and organismal aging[J]. *Ageing Res Rev*, 2021, 72:101510.
- [17] Ayton S, Portbury S, Kalinowski P, et al. Regional brain iron associated with deterioration in Alzheimer's disease: A large cohort study and theoretical significance[J]. *Alzheimers Dement*, 2021, 17(7):1244-1256.
- [18] Milanese C, Gabriels S, Barnhoorn S, et al. Gender biased neuroprotective effect of Transferrin Receptor 2 deletion in multiple models of Parkinson's disease[J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(5):1720-1732.
- [19] Kitazoe Y, Kishino H, Tanisawa K, et al. Renormalized basal metabolic rate describes the human aging process and longevity[J/OL]. *Ageing Cell*, 2019, 18(4):e12968.
- [20] Mazhar M, Din AU, Ali H, et al. Implication of ferroptosis in aging[J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1):149.
- [21] Timmers P, Wilson JF, Joshi PK, et al. Multivariate genomic scan implicates novel loci and haem metabolism in human ageing[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):3570.
- [22] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: An iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. *Cell*, 2012, 149(5):1060-1072.
- [23] Lee J, You JH, Shin D, et al. Inhibition of glutaredoxin 5 predisposes cisplatin-resistant head and neck cancer cells to ferroptosis[J]. *Theranostics*, 2020, 10(17):7775-7786.
- [24] Kajarabille N, Latunde-Dada GO. Programmed cell-death by ferroptosis: Antioxidants as mitigators[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(19):4968.
- [25] Wei Z, Hao C, Huangfu J, et al. Aging lens epithelium is susceptible to ferroptosis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 167:94-108.
- [26] Sfera A, Bullock K, Price A, et al. Ferrosenescence: The iron age of neurodegeneration[J]? *Mech Ageing Dev*, 2018, 174:63-75.
- [27] Zhu HY, He QJ, Yang B, et al. Beyond iron deposition: Making sense of the latest evidence on ferroptosis in Parkinson's disease[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(9):1379-1381.
- [28] Lane DJR, Metselaar B, Greenough M, et al. Ferroptosis and NRF2: An emerging battlefield in the neurodegeneration of Alzheimer's disease[J]. *Essays Biochem*, 2021, 65(7):925-940.
- [29] David S, Jhelum P, Ryan F, et al. Dysregulation of iron homeostasis in the central nervous system and the role of ferroptosis in neurodegenerative disorders[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2022, doi: 10.1089/ars.2021.0218.
- [30] Martínez I, García-Carpizo V, Guijarro T, et al. Induction of DNA double-strand breaks and cellular senescence by human respiratory syncytial virus[J]. *Virulence*, 2016, 7(4):427-442.
- [31] Chuprin A, Gal H, Biron-Shental T, et al. Cell fusion induced by ERVWE1 or measles virus causes cellular senescence[J]. *Genes Dev*, 2013, 27(21):2356-2366.
- [32] Kohli J, Veenstra I, Demaria M. The struggle of a good friend getting old: Cellular senescence in viral responses and therapy[J/OL]. *EMBO Rep*, 2021, 22(4):e52243.
- [33] Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, et al. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A review[J]. *JAMA*, 2020, 324(8):782-793.
- [34] Park SC, Won SY, Kim NH, et al. Risk factors for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infections: A nationwide population-based study[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(3):211.
- [35] Borszuk AC, Salvatore SP, Seshan SV, et al. COVID-19 pulmonary pathology: a multi-institutional autopsy cohort from Italy and New York City[J]. *Mod Pathol*, 2020, 33(11):2156-2168.
- [36] Wang S, Yao X, Ma S, et al. A single-cell transcriptomic landscape of the lungs of patients with COVID-19[J]. *Nat Cell Biol*, 2021, 23(12):1314-1328.
- [37] D'Agnillo F, Walters KA, Xiao Y, et al. Lung epithelial and endothelial damage, loss of tissue repair, inhibition of fibrinolysis, and cellular senescence in fatal COVID-19[J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(620):eabj7790.
- [38] Tsuji S, Minami S, Hashimoto R, et al. SARS-CoV-2 infection triggers paracrine senescence and leads to a sustained senescence-associated inflammatory response[J]. *Nature Aging*, 2022, 2(2):115-124.
- [39] Meyer K, Patra T, Vijayamahantesh, et al. SARS-CoV-2 spike protein induces paracrine senescence and leukocyte adhesion in endothelial cells[J/OL]. *J Virol*, 2021, 95(17):e0079421.
- [40] Lee S, Yu Y, Trimpert J, Benthani F, et al. Virus-induced senescence is a driver and therapeutic target in COVID-19[J]. *Nature*, 2021, 599(7884):283-289.

- [41] Vaz B, Vuotto C, Valvo S, et al. Intercellular telomere transfer extends T cell lifespan[J/OL]. bioRxiv, 2020, doi:10.1101/2020.10.09.331918.
- [42] Bonafè M, Sabbatinelli J, Olivieri F. Exploiting the telomere machinery to put the brakes on inflamm-aging[J]. Ageing Res Rev, 2020, 59:101027.
- [43] Storci G, Bonifazi F, Garagnani P, et al. The role of extracellular DNA in COVID-19: Clues from inflamm-aging[J]. Ageing Res Rev, 2021, 66:101234.
- [44] Chen G, Ning B, Shi T. Single-cell RNA-seq technologies and related computational data analysis[J]. Front Genet, 2019, doi: 10.3389/fgene.2019.00317.
- [45] Andrews TS, Hemberg M. Identifying cell populations with scRNASeq[J]. Mol Aspects Med, 2018, 59:114-122.
- [46] Ma S, Sun S, Li J, et al. Single-cell transcriptomic atlas of primate cardiopulmonary aging[J]. Cell Res, 2021, 31(4):415-432.
- [47] Huang Z, Chen B, Liu X, et al. Effects of sex and aging on the immune cell landscape as assessed by single-cell transcriptomic analysis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2021, 118(33).
- [48] Zou Z, Long X, Zhao Q, et al. A single-cell transcriptomic atlas of human skin aging[J]. Dev Cell, 2021, 56(3):383-397.e388.
- [49] Zhang H, Li J, Ren J, et al. Single-nucleus transcriptomic landscape of primate hippocampal aging[J]. Protein Cell, 2021, 12(9):695-716.
- [50] Zhang L, Pitcher LE, Prahald V, et al. Targeting cellular senescence with senotherapeutics: Senolytics and senomorphics[J]. FEBS J, 2022, doi: 10.1111/febs.16350.
- [51] Zhu Y, Tchkonja T, Pirtskhalava T, et al. The Achilles' heel of senescent cells: From transcriptome to senolytic drugs[J]. Aging Cell, 2015, 14(4):644-658.
- [52] Wissler Gerdes EO, Zhu Y, Tchkonja T, et al. Discovery, development, and future application of senolytics: theories and predictions[J]. FEBS J, 2020, 287(12):2418-2427.
- [53] Saccon TD, Nagpal R, Yadav H, et al. Senolytic combination of dasatinib and quercetin alleviates intestinal senescence and inflammation and modulates the gut microbiome in aged mice[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2021, 76(11):1895-1905.
- [54] Bourgeois B, Madl T. Regulation of cellular senescence via the FOXO4-p53 axis[J]. FEBS Lett, 2018, 592(12):2083-2097.
- [55] Baar MP, Brandt RMC, Putavet DA, et al. Targeted apoptosis of senescent cells restores tissue homeostasis in response to chemotoxicity and aging[J]. Cell, 2017, 169(1):132-147.e116.
- [56] Li L, Lu N, Dai Q, et al. GL-V9, a newly synthetic flavonoid derivative, induces mitochondrial-mediated apoptosis and G2/M cell cycle arrest in human hepatocellular carcinoma HepG2 cells[J]. Eur J Pharmacol, 2011, 670(1):13-21.
- [57] Zhao Y, Guo Q, Zhao K, et al. Small molecule GL-V9 protects against colitis-associated colorectal cancer by limiting NLRP3 inflammasome through autophagy[J/OL]. Oncoimmunology, 2017, 7(1):e1375640.
- [58] Zhu Y, Liu M, Yao J, et al. The synthetic flavonoid derivative GL-V9 induces apoptosis and autophagy in cutaneous squamous cell carcinoma via suppressing AKT-regulated HK2 and mTOR signals[J]. Molecules, 2020, 25(21):5033.
- [59] Yang D, Tian X, Ye Y, et al. Identification of GL-V9 as a novel senolytic agent against senescent breast cancer cells[J]. Life Sci, 2021, 272:119196.
- [60] Zhang X, Dong Y, Li WC, et al. Roxithromycin attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis by targeting senescent cells[J]. Acta Pharmacol Sin, 2021, 42(12):2058-2068.
- [61] Woo J, Shin S, Cho E, et al. Senotherapeutic-like effect of silybum marianum flower extract revealed on human skin cells[J/OL]. PloS One, 2021, 16(12):e0260545.
- [62] Xu Q, Fu Q, Li Z, et al. The flavonoid procyanidin C1 has senotherapeutic activity and increases lifespan in mice[J]. Nat Metab, 2021, 3(12):1706-1726.
- [63] Selvarani R, Mohammed S, Richardson A. Effect of rapamycin on aging and age-related diseases—past and future[J]. Geroscience, 2021, 43(3):1135-1158.
- [64] Bjedov I, Rallis C. The target of rapamycin signalling pathway in ageing and lifespan regulation[J]. Genes, 2020, 11(9):1043.
- [65] Foretz M, Guigas B, Bertrand L, et al. Metformin: From mechanisms of action to therapies[J]. Cell Metab, 2014, 20(6):953-966.
- [66] Hu D, Xie F, Xiao Y, et al. Metformin: A potential candidate for targeting aging mechanisms[J]. Aging Dis, 2021, 12(2):480-493.
- [67] Chen C, Zhou M, Ge Y, et al. SIRT1 and aging related signaling pathways[J]. Mech Ageing Dev, 2020, 187:111215.
- [68] Liu J, Jiao K, Zhou Q, et al. Resveratrol alleviates 27-hydroxycholesterol-induced senescence in nerve cells and affects zebrafish locomotor behavior via activation of SIRT1-mediated STAT3 signaling[J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021:6673343.
- [69] Mao GX, Xu XG, Wang SY, et al. Salidroside delays cellular senescence by stimulating mitochondrial biogenesis partly through a miR-22/SIRT-1 pathway[J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019:5276096.
- [70] Tang Y, Hou Y, Zeng Y, et al. Salidroside attenuates CoCl₂-simulated hypoxia injury in PC12 cells partly by mitochondrial protection[J]. Eur J Pharmacol, 2021, 912:174617.
- [71] Zhang L, Zhao J, Mu X, et al. Novel small molecule inhibition of IKK/NF- κ B activation reduces markers of senescence and improves healthspan in mouse models of aging[J/OL]. Aging Cell, 2021, 20(12):e13486.

(收稿日期: 2022-04-11)

(本文编辑: 欧阳卿)