

衰老机制与干预研究进展

李静宜^{1,4}, 范艳玲², 黄皓琰³, 张译元⁴, 刘蓓蓓², 刘光慧^{1,4*}

1. 中国科学院动物研究所, 北京 100101

2. 中国科学院北京基因组研究所(国家生物信息中心), 北京 100101

3. 首都医科大学宣武医院, 北京 100053

4. 北京干细胞与再生医学创新研究院, 北京 100101

摘要 衰老是机体伴随时间推移而出现的一系列器官功能衰退的过程, 与多种慢性疾病的发生密切相关。揭示衰老的生物学基础并制定有效的干预措施, 已成为生物医学界面临的一项重要且紧迫的课题。探讨了衰老研究的核心问题, 从衰老模型构建、机制探索、程度评估及干预策略实施等层面综述了相关进展。分析表明, 衰老研究需要构建多元化、系统性的研究体系, 采用还原论与整体观相结合的思维解析衰老机制, 开发具有普适性、可靠性和高灵敏性的检测体系, 以及发展精准高效的衰老干预策略, 以全面应对衰老带来的挑战。

关键词 衰老机制; 干预策略; 人口老龄化; 生物医学研究

人口老龄化议题已成为全球关注的焦点, 而在我国老龄化态势尤为严峻。我国的老龄化进程特征显著, 速度快、规模大且持续时间长, 给国家的社会经济发展和医疗保健体系带来了前所未有的挑战。衰老导致机体各组织器官功能减退, 进而引发一系列衰老相关疾病, 是人类慢病最大的风险因素。与衰老相关慢性疾病的高发, 为家庭和社会带来了巨大负担。因此, 深入理解衰老的机制, 开发有效的衰老预警和干预措施, 不仅能够为应对人口老龄化挑战提供坚实的理论基础和实践指导, 还能够助力实现健康老龄化目标, 对社会的可持续发展

具有重大的经济和社会意义, 展现出广阔的应用前景和深远的社会意义。

党中央、国务院高度重视“科学应对人口老龄化”议题。2020年9月, 习近平总书记在科学家座谈中提出, “我国人口老龄化程度不断加深, 人民对健康生活的要求不断提升, 生物医药、医疗设备等领域科技发展滞后问题日益凸显。对能够快速突破、及时解决问题的技术, 要抓紧推进; 对属于战略性、需要久久为功的技术, 要提前部署”^[1]。2024年1月, 国务院办公厅印发了《关于发展银发经济增进老年人福祉的意见》, 进一步突出了加快生物技

收稿日期: 2024-04-25; 修回日期: 2024-09-30

作者简介: 李静宜, 副研究员, 研究方向为衰老的功能基因组学, 电子信箱: lijingyi@ioz.ac.cn; 刘光慧(通信作者), 研究员, 研究方向为衰老生物学和老年基础医学, 电子信箱: ghliu@ioz.ac.cn

引用格式: 李静宜, 范艳玲, 黄皓琰, 等. 衰老机制与干预研究进展[J]. 科技导报, 2024, 42(22): 6-14;

doi:10.3981/j.issn.1000-7857.2024.04.00427

术发展、深化其与老年病防治结合的紧迫性和重要性^[2]。在此背景下,为满足人民群众对改善生产和生活方式日益增长的期望,需秉持“未病先治”的前瞻性原则,将科技创新确立为推进发展的核心引擎,加速衰老研究领域的自主创新和不断发展,促进科研界的紧密合作及原创精神的培育,推动产学研联动,共同深化对衰老机制的理解,并将基础研究成果转化为实际应用技术。

科学界对于衰老干预和延长健康寿命的研究兴趣日益浓厚。在《Science》杂志列出的世界最前沿的125个科学问题中,围绕衰老提出了“我们可以阻止自己衰老吗?”和“人类寿命到底可以延长多久?”等多个问题。在全球科学家的不懈努力下,衰老研究领域取得了一系列突破性进展。本文探讨衰老机制与干预的研究现状,并就未来衰老研究的发展提出建议。

1 衰老机制与干预研究现状

衰老研究领域聚焦4个根本性问题:如何研究衰老?人类为什么会老?人类究竟有多老?如何健康地老?针对这些问题,当前的研究工作主要涵盖以下4个方面:衰老模型的构建、衰老机制的探索、衰老程度的评估,以及衰老干预策略的开发。

1.1 衰老的研究模型

衰老是机体伴随年龄增长而发生的结构和功能衰退的过程,普遍存在于各类生物中。传统上的衰老研究工作主要集中在生命周期短、遗传背景清晰的模式生物上,如酵母、线虫、果蝇和小鼠等,这些模型有助于研究人员揭示衰老的普遍规律。例如,在酿酒酵母的研究中,研究人员通过合成生物学技术,加设Sir2和HAP的基因振荡器,将酵母寿命延长了82%^[3]。在秀丽隐杆线虫的研究中,研究人员绘制了神经元、肠道、体壁肌肉、表皮和体腔细胞的miRNA衰老图谱,并阐释核蛋白VRK-1在延长线虫寿命中的作用,以及表观遗传调控机制等^[4-6]。在果蝇的研究中,研究人员绘制了果蝇衰老的细胞图谱,并揭示了组蛋白去乙酰化酶HDAC6通过调控衰老相关炎症基因的表达决定果

蝇寿命^[7-8]。而在哺乳动物的研究中,啮齿类动物模型,尤其是小鼠,成为研究衰老和衰老相关疾病的常用工具。2020年报道的小鼠衰老细胞图谱为深入探索衰老过程提供了珍贵的资源^[9-10]。基于以上动物衰老模型,研究人员发现了多个衰老调控关键基因,并开发了多项延缓衰老的策略^[11-13]。此外,研究人员还成功构建了多种大动物模型(如猪模型等),用以研究衰老及衰老相关退行性疾病,如帕金森病(PD)、亨廷顿舞蹈症(HD)和肌萎缩侧索硬化症(ALS)等,这些模型可复现患者典型的病理特征^[14]。

随着技术的进步和研究的深入,研究者转向使用与人类更相似的非人灵长类模型开展衰老研究^[15-16],成功建立了长寿基因*SIRT6*缺失的猴模型、*LMNA*基因突变的加速衰老猴模型、生物节律核心基因*BMAL1*缺失的猴模型、*PINK1*基因突变的帕金森疾病猴模型,以及*MeCP2*基因修饰的自闭症猴模型^[17-25]。此外,各种类型的细胞模型,尤其是人(干)细胞模型,如人类衰老及衰老相关疾病的干细胞模型、遗传增强人细胞模型等,为模拟人类生理和病理状态提供了平台,成为研究衰老机制和干预措施的关键工具^[26-29]。

1.2 衰老的机制研究

衰老是一个影响分子、细胞、组织、器官和整个生物体等多个层面的系统性过程。目前科学家已经提出了12个衰老的特征,包括基因组不稳定性、表观遗传学改变、蛋白质稳态丧失、端粒磨损、巨自噬失能、细胞衰老、营养感应失调、线粒体功能障碍、干细胞耗竭、细胞间通讯改变、慢性炎症和微生物生态失调^[30]。

在表观遗传学与衰老方面,研究人员通过绘制人干细胞衰老的多维表观遗传图谱,阐明了染色质“熵增”是驱动人类干细胞衰老的关键因素,多角度揭示表观遗传改变是衰老及多种衰老相关疾病的共性基础^[31-34]。研究发现阿尔兹海默症患者脑中表观遗传调控因子表达水平上升,并导致表观基因组失稳,而恢复这些基因的表达,维持表观基因组的稳态可以延缓哺乳动物衰老^[6,35]。在衰老过程中,表观遗传调控介导的基因组失稳,使得炎症基

因等衰老相关基因表达异常,进而加速了衰老进程并增加罹患衰老相关疾病的风险。

在免疫衰老方面,机体随着年龄增加逐渐显现慢性低度炎症状态,即“炎症衰老”,被认为是年龄相关的慢性疾病发病增多和死亡率升高的重要因素之一^[36-37]。这种状态的出现与免疫功能的减退和慢性低度炎症水平的上升密切相关^[38-39]。多种促炎因子的表达随年龄增加而增加,呈现出衰老相关分泌表型(SASP),促进细胞衰老^[40]。而衰老细胞的累积并非孤立现象,它们通过分泌多种促炎因子、趋化因子和基质金属蛋白酶等,对周围的细胞和组织环境产生影响,加剧了炎症反应和组织的退行性变化^[40]。此外,炎症信号通路的激活,例如,天然免疫关键激酶TBK1功能的衰减,已被证实是衰老相关神经退行性疾病发展的关键机制^[41]。值得注意的是,造血干细胞(HSC)的功能下降和免疫监视功能的减弱也与衰老过程紧密相连^[40]。随着免疫系统功能的衰退,清除衰老细胞的能力也随之减弱,导致这些细胞在体内积累,进而可能引发一系列与年龄相关的慢性疾病。

在代谢衰老方面,动脉粥样硬化、非酒精性脂肪肝、糖尿病等代谢疾病,均与衰老过程有着密不可分的联系。相比于年轻细胞,衰老细胞表现出增强的糖酵解能力和降低的线粒体氧化磷酸化水平,这种代谢重编程状态与SASP的产生有关。研究发现,铁代谢和脂质代谢的稳态失衡会加速衰老的进程^[42-44]。衰老相关脂代谢基因*SPATA4*可降低脂肪细胞炎症,减轻胰岛素抵抗等衰老表型^[45]。此外,丙酮酸脱氢酶激酶4(PDK4)被鉴定为调控衰老细胞代谢重编程的关键酶,为干预衰老过程提供了潜在的治疗靶点^[46]。

1.3 衰老的度量和预警体系

衰老的度量和预警体系通过衡量个体的生理年龄而非时序年龄,更能准确地反映身体机能和健康状况。这对于预测疾病风险和制定个性化干预方案至关重要。

在衰老度量方面,研究人员基于跨物种器官衰老和系统衰老的研究模型,深入探究了多种器官衰老的新型生物标志物^[47-50]。通过分析人群队列数

据,研究者发现了若干卵巢早衰相关基因,为女性生殖衰老早期诊断及治疗提供了宝贵的潜在标志物^[51]。利用队列血浆蛋白质组学数据,研究人员开发了一个机器学习模型,可综合指征人体多种组织、器官、系统的衰老程度^[52]。此外,研究人员建立了中国女性复合“衰老时钟”、多层次中国人甲基化时钟模型和三维面部图像衰老时钟,为科学评估衰老干预措施的效果提供了重要工具^[53-55]。

此外,我国从事衰老生物学与老年医学相关研究的专家形成了中国衰老标志物研究联合体,围绕“衰老标志物”的相关内容,率先在国际上报道了细胞衰老、器官衰老、衰老时钟及其应用、相应伦理及社会意义4个方面的梳理成果,随后陆续形成了脑、心、肝、血管、骨等多器官衰老标志物的专家共识,旨在为建立指征衰老程度的标志物体系和人类生物年龄的评估标准提供中国范式,助力推进“健康中国”建设^[56-59]。

在衰老及相关疾病的预警方面,研究人员发现人类血浆中GFAP等蛋白质的水平可提前预测痴呆的发病风险^[60]。血液中 β -分泌酶的活性和血浆pTau-181可以作为预测阿尔茨海默病(AD)发生及进展的生物标志物^[61]。另外一项长达20年的随访研究揭示了AD患者脑脊液中的生物标志物先增加后减缓的变化与认知障碍相关^[62]。同时,一种新型正电子发射断层扫描(PET)示踪剂能够指示聚集的神经细胞突触核蛋白,为帕金森病的早期诊断提供了可能^[63]。基于先进的影像学技术,研究人员可以通过监测血脑屏障功能损伤的程度评估脑小血管病的进展情况^[64]。除神经相关疾病之外,研究人员还可以通过检测衰老相关特异表达分子,来评估其他组织器官的衰老程度及其相关疾病的进展^[65]。

1.4 衰老的干预研究

当前,研究人员致力于探索一系列衰老干预策略,包括药物干预、基因干预、细胞干预及主动健康等,旨在通过精准干预特定组织器官或整个机体的衰老过程,以达到延缓衰老、维持健康的目的。

在药物干预方面,研究发现补充NAD⁺(烟酰胺腺嘌呤二核苷酸)前体药物可抑制衰老伴随的

NAD⁺水平下降,从而延缓啮齿类动物衰老^[66]。作为一种 NRF2 激动剂,奥替普拉(Oltipraz)可逆转儿童早衰症干细胞的加速衰老表型,进而延缓干细胞在体内的耗竭过程^[26]。另有研究发现,二甲双胍、雷帕霉素、阿司匹林和没食子酸等药物通过调控自噬、炎症和氧化应激反应改善衰老表型^[26, 67-69]。研究显示,Senolytics 药物通过靶向清除衰老细胞,在动物模型中可延缓或抑制动脉粥样硬化、骨关节炎、肌少症和糖尿病等衰老相关疾病的发病进程^[70-73]。

在基因干预方面,研究人员开发了基于腺相关病毒(AAV)的延缓衰老基因联合疗法,同时治疗多种与年龄相关的疾病,改善动物疾病状态提高整体健康状态^[74]。通过基因治疗技术诱导小鼠纤维化肝细胞重编程,促进肝脏的再生过程^[75-76]。全基因组激活筛选揭示了一系列延缓细胞和机体衰老的年轻因子,通过提高异染色质稳定性延缓人类干细胞衰老^[77-79],进一步搭载体内递送慢病毒载体可以降低关节软骨的衰老和炎症水平,重启细胞活力、延缓器官衰老、延长个体寿命。SIRT2 的过表达能够延缓小鼠的心脏衰老^[80],而 *Sirt7* 基因治疗显著改善了血管衰老表型并延长寿命^[81]。此外,靶向敲除衰老加速因子组蛋白乙酰转移酶 KAT7 可以延缓人类干细胞衰老,延长小鼠寿命^[82-83]。而利用反义寡核苷酸(ASO)降低组织中的 IgG 含量,则有效延缓了小鼠多器官衰老。

在细胞干预方面,注射年轻捐赠者的间充质干细胞后,老年衰弱症患者的衰老相关表型得到改善^[84]。一项 5 年随访研究进一步提示关节腔内注射间充质干细胞对膝关节骨性关节炎具有一定的改善效果^[85]。补充内皮样干细胞同样可以恢复血管再生、延缓血管衰老并延长小鼠寿命^[86]。此外,研究人员采用嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法(CAR-T)来针对性地清除小鼠体内的衰老细胞。这一方法涉及在体外对 T 细胞进行基因改造,使其能够表达特定的受体,这些受体能够识别衰老细胞表面高度表达的尿激酶型纤溶酶原激活物受体(uPAR),从而实现对衰老细胞的选择性清除^[87]。靶向 NKG2D 配体的 CAR-T 被报道可以消除衰老小鼠

和非人灵长类动物中的衰老细胞,并改善其生理机能^[88-89]。同时,PD-1 抑制剂在帮助清除衰老细胞、改善衰老相关表型方面展现出了积极的作用^[90]。

主动健康着重于通过调整生活方式和饮食习惯等环境因素以延缓衰老。近期研究揭示了热量限制对健康成年人衰老的干预效果,发现热量限制可以使衰老速度减缓 2%~3%,死亡风险降低 10%~15%^[91]。长期的热量限制还有助于延缓人类免疫衰老^[92]。此外,对年老小鼠进行长达 12 个月的运动干预后,其神经系统、心血管系统、免疫系统及干细胞功能均得到了改善,提示了运动在维持和提升老年人群整体健康状况方面的潜在益处^[93]。

此外,在近期的一项研究中,研究人员创新性提出内源性逆转录病毒(ERV)复活介导衰老的程序化及其传染性的理论,并开发了靶向 ERV 调控元件的 CRISPR 基因沉默体系、靶向逆转录酶的小分子抑制药物-阿巴卡韦(Abacavir)、靶向病毒包膜蛋白的中和抗体等,从多个环节有效抑制 ERV 古病毒复活或清除病毒颗粒,从而实现延缓多组织(脑、肝、关节、皮肤等)和机体衰老^[33-34]。

2 衰老的机制和干预研究的挑战与建议

虽然人们对衰老机制和干预手段已有初步研究,但衰老领域仍然面临诸多挑战;组织器官乃至个体衰老的驱动力还不明确,跨器官衰老的共性机制尚有待深入解析,同时,能够有效延长健康寿命的干预措施还很匮乏。

2.1 构建多元化、系统性的衰老研究体系

现有的衰老研究模型以疾病模型为主,而针对衰老本身的模型建立仍显不足,导致对衰老机制的解析不够深入,因此,亟需建立能够精准模拟衰老过程的模型体系;衰老机制的研究目前主要依赖于相关性分析,这种方法虽然提供了一些初步的见解,但还未能充分揭示衰老的核心驱动因素,缺少能够明确衰老调控上下游因果关系的新机制;此外,在药物筛选和干预评估等方面的应用还比较初级,缺少简便、灵敏、高效、稳定的药物筛选评价体

系;鉴于衰老的高度复杂性和异质性,未来需进一步拓展和完善多元且系统的衰老研究框架,以更全面地揭示衰老的多维特征,为衰老相关疾病的防治提供更为精准的科学支撑。

2.2 建立还原论与整体观相结合的时空多维衰老机制解析范式

衰老涉及器官、细胞之间的复杂相互作用,是一个多维度、多层面的复杂过程。虽然人们通过现有的研究体系对衰老的一般规律有了初步的理解,但这些研究往往局限于单一的模型和维度,缺乏对跨组织、多层次调控机制的综合认识,并且衰老的驱动器官、细胞和分子靶标尚不明确。为了深入理解衰老的本质,需要结合传统的还原论思维模式和更加综合的系统观生物学视角,从多层次、多维度出发,研究器官衰老的细胞分子时空演变规律,更准确地揭示衰老的异质性和共性,挖掘衰老过程中的关键驱动因素,从而为衰老机制的研究提供新的理论基础。

2.3 开发人群普适灵敏的复合生物标志物无创检测体系

目前已有的标志物主要围绕衰老相关疾病评估,但针对衰老本身,能够准确预测不同组织、器官,乃至个体衰老拐点的复合生物标志物相对较少,为衰老的精确度量及相关疾病的预警带来了挑战。现有研究多处于概念验证阶段,人群普适性尚未得到充分的论证。因此,未来的研究应当聚焦于衰老本身,利用灵长类衰老研究体系挖掘器官衰老标志物,并在此基础上,进一步推进多层次、多性别、多中心的人群队列研究,深入探索衰老的靶标,开发普适性强、可靠、灵敏性高的复合生物标志物无创检测体系,以期为不同组织器官的衰老拐点提供精确的指示,为个体化的健康干预提供科学依据。

2.4 发展个性化、精准、高效的衰老干预策略

当前,衰老干预策略的研究多聚焦于啮齿类动物模型,但由于其与人类在生理和病理衰老特征上的差异,这些成果在转化为人类医学应用方面存在一定的局限性,亟需开发与人类遗传背景更为接近的灵长类动物模型。同时,需要转变科学研究的思

维方式,从干预特定疾病转向寻找能够高效逆转器官衰老的分子靶标,以实现衰老的精准干预。此外,衰老干预研究的进展受到生物标志物的限制,目前主要依赖于少数体液炎症因子,这制约了对衰老进程的全面评估。因此,需要建立一个多元化、系统性的衰老模型研究体系,深入探索衰老的机制;结合还原论和整体观多维解析衰老机制,寻找关键的驱动因素;开发敏感且可靠的度量标记,挖掘适用于人的细胞分子干预靶标;发展个性化、精准、高效的衰老干预策略。

3 结论

衰老研究不仅代表着科学探索的前沿,更是关乎人类福祉和社会发展的重大议题。随着科学技术的不断进步,人们对衰老机制的理解日益深入,为开发新的干预策略提供了可能。面对现有的局限性,需要转变思维范式,从单一疾病的治疗转向全面干预衰老本身,建立灵长类衰老研究体系,探索衰老的本质,开发更为全面和敏感的生物标志物,以实现衰老进程的精准评估和干预。未来,相信通过这些努力,能够为老年健康提供更有效的支持,实现健康老龄化的目标,并为社会经济的可持续发展、人类卫生健康共同体的构建作出贡献。

参考文献(References)

- [1] 习近平:在科学家座谈会上的讲话[EB/OL]. [2020-09-11]. https://www.gov.cn/xinwen/2020-09/11/content_5542862.htm?eqid=e465fc63001ba5220000000264663d7d.
- [2] 国务院办公厅关于发展银发经济增进老年人福祉的意见[EB/OL]. [2020-09-11]. https://www.gov.cn/zhengce/content/202401/content_6926087.htm.
- [3] Zhou Z, Liu Y T, Feng Y S, et al. Engineering longevity—design of a synthetic gene oscillator to slow cellular aging[J]. *Science*, 2023, 380(6643): 376–381.
- [4] Park S, Artan M, Han S H, et al. VRK-1 extends life span by activation of AMPK *via* phosphorylation[J]. *Science Advances*, 2020, 6(27): eaaw7824.
- [5] Wang X Q, Jiang Q L, Zhang H D, et al. Tissue-specific profiling of age-dependent miRNAomic changes in *Caenorhabditis elegans*[J]. *Nature Communications*, 2024, 15

- (1): 955.
- [6] Yuan J, Chang S Y, Yin S G, et al. Two conserved epigenetic regulators prevent healthy ageing[J]. *Nature*, 2020, 579: 118–122.
- [7] Lu T C, Brbić M, Park Y J, et al. Aging Fly Cell Atlas identifies exhaustive aging features at cellular resolution [J]. *Science*, 2023, 380(6650): eadg0934.
- [8] Zhao Y Y, Xuan H W, Shen C, et al. Immunosuppression induced by brain-specific HDAC6 knockdown improves aging performance in *Drosophila melanogaster*[J]. *Phenomics*, 2022, 2(3): 194–200.
- [9] Holtze S, Gorshkova E, Braude S, et al. Alternative animal models of aging research[J]. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 2021, 8: 660959.
- [10] Tabula Muris C. A single-cell transcriptomic atlas characterizes ageing tissues in the mouse[J]. *Nature*, 2020, 583(7817): 590–595.
- [11] Chen R P, Zhang K X, Chen H, et al. Telomerase deficiency causes alveolar stem cell senescence-associated low-grade inflammation in lungs[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2015, 290(52): 30813–30829.
- [12] Liu X, Jin Z G, Summers S, et al. Calorie restriction and calorie dilution have different impacts on body fat, metabolism, behavior, and hypothalamic gene expression[J]. *Cell Reports*, 2022, 39(7): 110835.
- [13] Zhang P Z, Catterson J H, Grönke S, et al. Inhibition of S6K lowers age-related inflammation and increases lifespan through the endolysosomal system[J]. *Nature Aging*, 2024, 4(4): 491–509.
- [14] Yin P, Li S H, Li X J, et al. New pathogenic insights from large animal models of neurodegenerative diseases [J]. *Protein & Cell*, 2022, 13(10): 707–720.
- [15] Colman R J, Anderson R M. Nonhuman primate calorie restriction[J]. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2011, 14(2): 229–239.
- [16] Jones R A, Harrison C, Eaton S L, et al. Cellular and molecular anatomy of the human neuromuscular junction [J]. *Cell Reports*, 2017, 21(9): 2348–2356.
- [17] Zhang W Q, Wan H F, Feng G H, et al. *SIRT6* deficiency results in developmental retardation in *Cynomolgus* monkeys[J]. *Nature*, 2018, 560(7720): 661–665.
- [18] Wang F, Zhang W Q, Yang Q Y, et al. Generation of a Hutchinson–Gilford progeria syndrome monkey model by base editing[J]. *Protein & Cell*, 2020, 11(11): 809–824.
- [19] Liang C Q, Ke Q, Liu Z P, et al. *BMAL1* moonlighting as a gatekeeper for LINE1 repression and cellular senescence in Primates[J]. *Nucleic Acids Research*, 2022, 50(6): 3323–3347.
- [20] Yang W L, Guo X Y, Tu Z C, et al. *PINK1* kinase dysfunction triggers neurodegeneration in the primate brain without impacting mitochondrial homeostasis[J]. *Protein & Cell*, 2022, 13(1): 26–46.
- [21] Liu Z, Li X, Zhang J T, et al. Autism-like behaviours and germline transmission in transgenic monkeys overexpressing *MeCP2*[J]. *Nature*, 2016, 530(7588): 98–102.
- [22] Qiu P Y, Jiang J, Liu Z, et al. *BMAL1* knockout macaque monkeys display reduced sleep and psychiatric disorders[J]. *National Science Review*, 2019, 6(1): 87–100.
- [23] Liu Z, Cai Y J, Wang Y, et al. Cloning of macaque monkeys by somatic cell nuclear transfer[J]. *Cell*, 2018, 172(4): 881–887.e7.
- [24] Wu S H, Li X, Qin D D, et al. Induction of core symptoms of autism spectrum disorder by *in vivo* CRISPR/Cas9-based gene editing in the brain of adolescent Rhesus monkeys[J]. *Science Bulletin*, 2021, 66(9): 937–946.
- [25] Chen Y C, Yu J H, Niu Y Y, et al. Modeling rett syndrome using TALEN-edited *MECP2* mutant *Cynomolgus* monkeys[J]. *Cell*, 2017, 169(5): 945–955.e10.
- [26] Kubben N, Zhang W Q, Wang L X, et al. Repression of the antioxidant NRF2 pathway in premature aging[J]. *Cell*, 2016, 165(6): 1361–1374.
- [27] Zhang W, Li J, Suzuki K, et al. A Werner syndrome stem cell model unveils heterochromatin alterations as a driver of human aging[J]. *Science*, 2015, 348(6239): 1160–1163.
- [28] Liu G H, Suzuki K, Li M, et al. Modelling Fanconi Anemia pathogenesis and therapeutics using integration-free patient-derived iPSCs[J]. *Nature Communications*, 2014, 5: 4330.
- [29] Yan P Z, Li Q Q, Wang L X, et al. FOXO₃-Engineered human ESC-derived vascular cells promote vascular protection and regeneration[J]. *Cell Stem Cell*, 2019, 24(3): 447–461.e8.
- [30] López-Otín C, Blasco M A, Partridge L, et al. Hallmarks of aging: An expanding universe[J]. *Cell*, 2023, 186(2): 243–278.
- [31] Liu Z P, Ji Q Z, Ren J, et al. Large-scale chromatin reorganization reactivates placenta-specific genes that drive cellular aging[J]. *Developmental Cell*, 2022, 57(11): 1347–1368.e12.
- [32] Zhao H K, Ji Q Z, Wu Z M, et al. Destabilizing heterochromatin by APOE mediates senescence[J]. *Nature Ag-*

- ing, 2022, 2(4): 303–316.
- [33] Liu X Q, Liu Z P, Wu Z M, et al. Resurrection of endogenous retroviruses during aging reinforces senescence[J]. *Cell*, 2023, 186(2): 287–304.e26.
- [34] Zhang H, Li J M, Yu Y, et al. Nuclear *Lamina* erosion-induced resurrection of endogenous retroviruses underlies neuronal aging[J]. *Cell Reports*, 2023, 42(11): 113396.
- [35] Yang J H, Hayano M, Griffin P T, et al. Loss of epigenetic information as a cause of mammalian aging[J]. *Cell*, 2023, 186(2): 305–326.e27.
- [36] Blevé A, Motta F, Durante B, et al. Immunosenescence, inflammaging, and frailty: Role of myeloid cells in age-related diseases[J]. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 2023, 64(2): 123–144.
- [37] Franceschi C, Garagnani P, Parini P, et al. Inflammaging: A new immune–metabolic viewpoint for age-related diseases[J]. *Nature Reviews Endocrinology*, 2018, 14(10): 576–590.
- [38] Mittelbrunn M, Kroemer G. Hallmarks of T cell aging[J]. *Nature Immunology*, 2021, 22(6): 687–698.
- [39] Brauning A, Rae M, Zhu G, et al. Aging of the immune system: Focus on natural killer cells phenotype and functions[J]. *Cells*, 2022, 11(6): 1017.
- [40] Li X, Li C T, Zhang W Y, et al. Inflammation and aging: Signaling pathways and intervention therapies[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2023, 8(1): 239.
- [41] Xu D C, Jin T J, Zhu H, et al. TBK1 suppresses RIPK1-driven apoptosis and inflammation during development and in aging[J]. *Cell*, 2018, 174(6): 1477–1491.e19.
- [42] Bao W D, Pang P, Zhou X T, et al. Loss of ferroportin induces memory impairment by promoting ferroptosis in Alzheimer’s disease[J]. *Cell Death and Differentiation*, 2021, 28(5): 1548–1562.
- [43] Yi W W, Zhang J H, Huang Y X, et al. Ferritin-mediated mitochondrial iron homeostasis is essential for the survival of hematopoietic stem cells and leukemic stem cells[J]. *Leukemia*, 2024, 38(5): 1003–1018.
- [44] Li X, Wang J Q, Wang L Y, et al. Lipid metabolism dysfunction induced by age-dependent DNA methylation accelerates aging[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2022, 7(1): 162.
- [45] Li Z C, Xu K, Zhao S, et al. SPATA4 improves aging-induced metabolic dysfunction through promotion of preadipocyte differentiation and adipose tissue expansion[J]. *Aging Cell*, 2021, 20(1): e13282.
- [46] Dou X F, Fu Q, Long Q L, et al. PDK4-dependent hypercatabolism and lactate production of senescent cells promotes cancer malignancy[J]. *Nature Metabolism*, 2023, 5(11): 1887–1910.
- [47] Wang S, Zheng Y X, Li J Y, et al. Single-cell transcriptomic atlas of primate ovarian aging[J]. *Cell*, 2020, 180(3): 585–600.e19.
- [48] Zhang W Q, Zhang S, Yan P Z, et al. A single-cell transcriptomic landscape of primate arterial aging[J]. *Nature Communications*, 2020, 11(1): 2202.
- [49] Sun S H, Li J M, Wang S, et al. CHIT1-positive microglia drive motor neuron ageing in the primate spinal cord[J]. *Nature*, 2023, 624(7992): 611–620.
- [50] Li J Y, Zheng Y X, Yan P Z, et al. A single-cell transcriptomic atlas of primate pancreatic islet aging[J]. *National Science Review*, 2021, 8(2): nwaal27.
- [51] Ke H N, Tang S Y, Guo T, et al. Landscape of pathogenic mutations in premature ovarian insufficiency[J]. *Nature Medicine*, 2023, 29(2): 483–492.
- [52] Oh H S H, Rutledge J, Nachun D, et al. Organ aging signatures in the plasma proteome track health and disease[J]. *Nature*, 2023, 624(7990): 164–172.
- [53] Li J M, Xiong M Z, Fu X H, et al. Determining a multimodal aging clock in a cohort of Chinese women[J]. *Med*, 2023, 4(11): 825–848.e13.
- [54] Zheng Z K, Li J M, Liu T Z, et al. DNA methylation clocks for estimating biological age in Chinese cohorts[J]. *Protein & Cell*, 2024, 15(8): 575–593.
- [55] Xia X, Chen X W, Wu G, et al. Three-dimensional facial-image analysis to predict heterogeneity of the human ageing rate and the impact of lifestyle[J]. *Nature Metabolism*, 2020, 2(9): 946–957.
- [56] Consortium A B, Suo J L, Gan Y B, et al. A framework of biomarkers for skeletal aging: A consensus statement by the aging biomarker consortium[J]. *Life Medicine*, 2023, 2(6): lnad045.
- [57] Consortium A B, Zhang W W, Che Y, et al. A biomarker framework for cardiac aging: The aging biomarker consortium consensus statement[J]. *Life Medicine*, 2023, 2(5): lnad035.
- [58] Consortium A B, Jiang M M, Zheng Z Z, et al. A biomarker framework for liver aging: The aging biomarker consortium consensus statement[J]. *Life Medicine*, 2024, 3(1): lnac004.
- [59] Ren J, Song M S, Zhang W Q, et al. The Aging Biomarker Consortium represents a new era for aging research in China[J]. *Nature Medicine*, 2023, 29(9): 2162–2165.
- [60] Guo Y, You J, Zhang Y, et al. Plasma proteomic profiles

- predict future dementia in healthy adults[J]. *Nature Aging*, 2024, 4(2): 247–260.
- [61] Shen Y, Wang H B, Sun Q Y, et al. Increased plasma beta-secretase 1 may predict conversion to Alzheimer's disease dementia in individuals with mild cognitive impairment[J]. *Biological Psychiatry*, 2018, 83(5): 447–455.
- [62] Jia J P, Ning Y Y, Chen M L, et al. Biomarker changes during 20 years preceding Alzheimer's disease[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2024, 390(8): 712–722.
- [63] Xiang J, Tao Y Q, Xia Y Y, et al. Development of an α -synuclein positron emission tomography tracer for imaging synucleinopathies[J]. *Cell*, 2023, 186(16): 3350–3367.e19.
- [64] Li Y Y, Ying Y Q, Yao T Y, et al. Decreased water exchange rate across blood-brain barrier in hereditary cerebral small vessel disease[J]. *Brain*, 2023, 146(7): 3079–3087.
- [65] Hamczyk M R, Nevado R M, Baretino A, et al. Biological versus chronological aging: JACC focus seminar[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2020, 75(8): 919–930.
- [66] Covarrubias A J, Perrone R, Grozio A, et al. NAD(+) metabolism and its roles in cellular processes during ageing[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2021, 22(2): 119–141.
- [67] Strong R, Miller R A, Bogue M, et al. Rapamycin-mediated mouse lifespan extension: Late-life dosage regimes with sex-specific effects[J]. *Aging Cell*, 2020, 19(11): e13269.
- [68] Shan H Z, Geng L L, Jiang X Y, et al. Large-scale chemical screen identifies Gallic acid as a geroprotector for human stem cells[J]. *Protein & Cell*, 2022, 13(7): 532–539.
- [69] Yang Y, Lu X, Liu N, et al. Metformin decelerates aging clock in male monkeys[J]. *Cell*, 2024, 187(22): 6358–6378.
- [70] Novais E J, Tran V A, Johnston S N, et al. Long-term treatment with senolytic drugs Dasatinib and Quercetin ameliorates age-dependent intervertebral disc degeneration in mice[J]. *Nature Communications*, 2021, 12(1): 5213.
- [71] Zhang P S, 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]. *Nature Neuroscience*, 2019, 22(5): 719–728.
- [72] Syed D N, Adhami V M, Khan M I, et al. Inhibition of Akt/mTOR signaling by the dietary flavonoid fisetin[J]. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 2013, 13(7): 995–1001.
- [73] Gryniewicz G, Demchuk O M. New perspectives for fisetin[J]. *Frontiers in Chemistry*, 2019, 7: 697.
- [74] Davidsohn N, Pezone M, Vernet A, et al. A single combination gene therapy treats multiple age-related diseases[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2019, 116(47): 23505–23511.
- [75] Lu Y C, Brommer B, Tian X, et al. Reprogramming to recover youthful epigenetic information and restore vision[J]. *Nature*, 2020, 588(7836): 124–129.
- [76] Hishida T, Yamamoto M, Hishida-Nozaki Y, et al. *In vivo* partial cellular reprogramming enhances liver plasticity and regeneration[J]. *Cell Reports*, 2022, 39(4): 110730.
- [77] Jing Y B, Jiang X Y, Ji Q Z, et al. Genome-wide CRISPR activation screening in senescent cells reveals SOX5 as a driver and therapeutic target of rejuvenation[J]. *Cell Stem Cell*, 2023, 30(11): 1452–1471.e10.
- [78] Deng L P, Ren R T, Liu Z P, et al. Stabilizing heterochromatin by DGCR8 alleviates senescence and osteoarthritis[J]. *Nature Communications*, 2019, 10(1): 3329.
- [79] Liang C Q, Liu Z P, Song M S, et al. Stabilization of heterochromatin by CLOCK promotes stem cell rejuvenation and cartilage regeneration[J]. *Cell Research*, 2021, 31(2): 187–205.
- [80] Ye Y X, Yang K, Liu H S, et al. SIRT2 counteracts primate cardiac aging via deacetylation of STAT3 that silences CDKN2B[J]. *Nature Aging*, 2023, 3(10): 1269–1287.
- [81] Sun S M, Qin W F, Tang X L, et al. Vascular endothelium-targeted *Sirt7* gene therapy rejuvenates blood vessels and extends life span in a Hutchinson-Gilford progeria model[J]. *Science Advances*, 2020, 6(8): eaay5556.
- [82] Wang W, Zheng Y X, Sun S H, et al. A genome-wide CRISPR-based screen identifies KAT7 as a driver of cellular senescence[J]. *Science Translational Medicine*, 2021, 13(575): eabd2655.
- [83] Ma S, Ji Z, Zhang B, et al. Spatial transcriptomic landscape unveils immunoglobulin-associated senescence as a hallmark of aging[J/OL]. *Cell*, [2024-11-04]. [https://www.cell.com/cell/abstract/S0092-8674\(24\)01201-7](https://www.cell.com/cell/abstract/S0092-8674(24)01201-7).
- [84] Golpanian S, DiFede D L, Khan A, et al. Allogeneic hu-

- man mesenchymal stem cell infusions for aging frailty[J]. *The Journals of Gerontology Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 2017, 72(11): 1505–1512.
- [85] Lee W S, Kim H J, Kim K I, et al. Intra-articular injection of autologous adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for the treatment of knee osteoarthritis: A phase IIb, randomized, placebo-controlled clinical trial [J]. *Stem Cells Translational Medicine*, 2019, 8(6): 504–511.
- [86] Sun S M, Meng Y, Li M Y, et al. CD133⁺ endothelial-like stem cells restore neovascularization and promote longevity in progeroid and naturally aged mice[J]. *Nature Aging*, 2023, 3(11): 1401–1414.
- [87] Amor C, Feucht J, Leibold J, et al. Senolytic CAR T cells reverse senescence-associated pathologies[J]. *Nature*, 2020, 583(7814): 127–132.
- [88] Amor C, Fernández-Maestre I, Chowdhury S, et al. Prophylactic and long-lasting efficacy of senolytic CAR T cells against age-related metabolic dysfunction[J]. *Research Square*, 2023: rs.3.rs-3385749.
- [89] Yang D, Sun B, Li S R, et al. NKG2D-CAR T cells eliminate senescent cells in aged mice and nonhuman Primates[J]. *Science Translational Medicine*, 2023, 15(709): eadd1951.
- [90] Wang T W, Johmura Y, Suzuki N, et al. Blocking PD-L1-PD-1 improves senescence surveillance and ageing phenotypes[J]. *Nature*, 2022, 611(7935): 358–364.
- [91] Waziry R, Ryan C P, Corcoran D L, et al. Effect of long-term caloric restriction on DNA methylation measures of biological aging in healthy adults from the CALERIE trial[J]. *Nature Aging*, 2023, 3: 248–257.
- [92] Rhoads T W, Anderson R M. Caloric restriction has a new player[J]. *Science*, 2022, 375(6581): 620–621.
- [93] Sun S H, Ma S, Cai Y S, et al. A single-cell transcriptomic atlas of exercise-induced anti-inflammatory and geroprotective effects across the body[J]. *Innovation (Cambridge (Mass))*, 2023, 4(1): 100380.

Research status and prospect of aging mechanism and intervention

LI Jingyi^{1,4}, FAN Yanling², HUANG Haoyan³, ZHANG Yiyuan⁴, LIU Beibei², LIU Guanghui^{1,4*}

1. Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China
2. Beijing Institute of Genomics, Chinese Academy of Sciences and China National Center for Bioinformation, Beijing 100101, China
3. Xuanwu Hospital Capital Medical University, Beijing 100053, China
4. Beijing institute for Stem Cell and Regenerative Medicine Beijing, Beijing 100101, China

Abstract The progressive intensification of the population aging trend has rendered proactive engagement with this challenge exceedingly imperative. Aging denotes the organ function decline over time, the process of which is closely related to the occurrence of a variety of chronic diseases. To reveal the biological basis of aging and develop effective intervention measures has become an important and urgent issue facing the biomedical community. In this paper, the core issues of aging research were discussed, and the construction of aging model, mechanism exploration, quantification of aging degrees and implementation of intervention strategies were reviewed. The following suggestions are made: a diversified and systematic research system should be adopted in the research of aging; the aging mechanism is interpreted through the thinking combining reductionism and holistic view; a universal, reliable and highly sensitive detection system should be explored, and accurate and efficient aging intervention strategies should be developed to address the challenges posed by population aging.

Keywords aging mechanisms; intervention strategies; population aging; biomedical research ●



(责任编辑 王微)