

# 衰老机制及抗衰老药物的研究进展

王佳琪, 胡加亮, 徐寒梅\*

(中国药科大学 江苏省合成多肽药物发现与评价工程研究中心, 江苏 南京 211198)

**[摘要]** 衰老是机体在增龄过程中发生功能性和器质性衰退老化的过程, 涉及生物体不同层面的受损, 与导致机体退行性病变的许多疾病相关。随着衰老机制的不断探索, 具有针对性抗衰老潜力的药物研发也逐渐受到关注。从基因、蛋白、细胞及细胞间通讯 4 个层面综述不同生物体的衰老特征及潜在抗衰老药物研究进展, 以期为衰老机制和抗衰老过程探索及相关药物研发提供参考。

**[关键词]** 衰老; 衰老机制; 抗衰老药物

**[中图分类号]** R339.38; R977 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-5094 (2023) 02-0154-07

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.2023.02.010

## Mechanism of Aging and Anti-aging Drug Development

WANG Jiaqi, HU Jiali, XU Hanmei

(Synthetic Peptide Drug Discovery and Evaluation Engineering Research Center, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

**[Abstract]** Aging is the process of functional and organic decline with the increase of age, involving damage at different levels of the organism and many diseases leading to degenerative changes of the body. With the continuous exploration of aging mechanism, the research and development of drugs with targeted anti-aging potential has received increasing attention. This paper reviews the aging characteristics of different organisms and the research progress of potential anti-aging drugs from such four levels as gene, protein, cell and intercellular communication, in order to provide some reference for the exploration of aging mechanism and anti-aging process as well as the research and development of related drugs.

**[Key words]** aging; aging mechanism; anti-aging drug

随着人均寿命的延长和人口生育率的降低, 许多国家逐步进入人口老龄化阶段。作为 14 亿人口大国, 我国老龄化比率连续数年不断攀升, 2020 年 11 月 1 日进行的第七次全国人口普查结果显示老龄化趋势进一步加大, 60 岁及以上人口为 26 402 万人, 占 18.7%, 相比 2010 年上升 5.44 个百分点, 超过 1~14 岁人口比例, 65 岁及以上人口为 19 064 万人, 按照世界卫生组织标准, 我国即将进入中度老龄化社会<sup>[1]</sup>。与此同时, 老年人的健康状况不尽如人意, 由国家卫健委发布的数据显示, 老年人带病生存时间长达 8.9 年, 慢性病老年患者达 1.8 亿以上, 其中患超过一种慢性病者高达 75%, 丧失日常生活和社交能力者超过 4 000 万<sup>[2]</sup>。许多导致人口老龄化的疾病包括癌症、

心血管疾病、糖尿病、神经退行性疾病及其他多种老年综合征, 如虚弱、跌倒和失禁等在逐年升高, 给老年人带来痛苦的同时也造成极大的经济负担<sup>[3]</sup>。因此, 人类在追求延长寿命的同时, 也越来越关注如何实现健康老龄化。本文从基因、蛋白、细胞及细胞间通讯 4 个层面综述不同生物体的衰老特征并讨论潜在的抗衰老药物, 以期为未来衰老机制和抗衰老过程干预策略的探索及抗衰老药物的研发提供参考。

### 1 衰老机制

衰老引起人体结构及功能的改变, 这些变化会随着年龄的增长而加剧, 最终导致个体死亡。科学家们发现通过进化保守的遗传途径和生化过程, 可以在一定程度上控制衰老速度, 本文将不同生物体的衰老特征归纳于基因、蛋白、细胞及细胞间通讯 4 个层面 (见表 1)<sup>[4]</sup>。这些衰老特征被认为与衰老相关, 并共同决定衰老表型。

**接受日期:** 2022-03-09

**\* 通信作者:** 徐寒梅, 教授, 博士生导师;

**研究方向:** 多肽类药物研究与开发;

**Tel:** 025-83271007; **E-mail:** xuhanmei6688@126.com

表 1 衰老特征和机制

Table 1 Characteristics and mechanisms of aging

衰老层面	衰老特征	衰老机制
基因水平	基因组失稳	DNA 损伤积累增加, 导致机体基因组失稳, 破坏机体 DNA 修复机制, 加速机体老化
	端粒缩短	加剧体内细胞凋亡和死亡导致机体衰老
	表观遗传学改变	组蛋白修饰、DNA 甲基化以及染色质重塑, 影响衰老相关疾病的表观遗传变化或直接参与衰老
蛋白水平	蛋白稳态丧失	体内蛋白质的合成、折叠和降解稳态失衡, 加速衰老和增龄性疾病的发生
细胞水平	营养感应失调	IIS 通路中的 GH 和 IGF-1、mTOR 通路中 mTORC1 和 mTORC2、AMPK 通路中 ATP 含量和 sirtuins 通路中 NAD <sup>+</sup> 的水平异常, 均会影响衰老进程
	线粒体功能障碍	mtDNA 复制错误, 产生 mtDNA 积累突变, 线粒体能量产生减少, 加速机体老化
	细胞衰老	细胞衰老导致非端粒性 DNA 损伤和 INK4/ARF 位点脱抑制, 导致多种衰老相关慢性疾病发生并加速器官老化
	干细胞耗竭	干细胞耗竭导致机体组织再生能力下降, 导致机体衰老
细胞间通讯水平	胞间通讯改变	炎症衰老和传染性衰老影响细胞间通讯改变, 导致衰老促炎症表型的累积和不同器官协同衰老

IIS: 胰岛素和胰岛素样生长因子-1 信号; GH: 生长激素; IGF-1: 胰岛素样生长因子-1; mTOR: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; AMPK: 腺苷 5'-单磷酸依赖的蛋白激酶; NAD<sup>+</sup>: 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸; mtDNA: 线粒体 DNA; INK4: 细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子 4; ARF: 生长素响应因子

## 1.1 基因水平

**1.1.1 基因组失稳** 在衰老过程中, DNA 的完整性和稳定性持续受到外界物理、化学和生物制剂的威胁, 以及 DNA 复制错误、活性氧、自发水解反应等体内内源性的挑战<sup>[5]</sup>。随着衰老机制研究的深入, 研究发现修复 DNA 机制可延缓衰老进程<sup>[5]</sup>。实验证实, 通过过表达 BubR1 (有丝分裂检查点组件) 修复有丝分裂检查点的转基因小鼠, 可以准确分离体内染色体并延长其健康寿命<sup>[6]</sup>。

除细胞核 DNA 外, 线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 也参与衰老过程, mtDNA 聚合酶  $\gamma$  缺陷小鼠表现为早衰和寿命缩短, 然而, 其修复机制不如细胞核 DNA 完整, 它的早期突变会导致多克隆增殖, 进而损伤多组织呼吸链, 加速衰老<sup>[7]</sup>。此外, 核纤层作为核膜和染色质的支架也在衰老中起重要作用, 如核纤层中编码蛋白基因 *LMNA* 突变可导致哈钦森-吉尔福德早衰综合征 (hutchinson-gilford progeria syndrome, HGPS) 等<sup>[8]</sup>。

大量证据表明, 衰老与基因组失稳相关, 在老年个体中尤其显著, 且通过人工诱导基因损伤会加速衰老, 并引发多种人类早衰综合征。

**1.1.2 端粒缩短** 随着年龄增长, DNA 损伤的积累会随机影响基因组, 而端粒作为覆盖每个染色体臂末端的核蛋白结构, 特别易受到增龄性损伤。当端粒因细胞分裂持续缩短时, 会加剧体内细胞的凋亡和死亡, 最终导致机体衰老<sup>[9]</sup>, 而通过实验干预这

一过程, 可使细胞规避衰老, 并实现无限增殖。有研究表明, 通过激活端粒酶逆转录酶 (telomerase reverse transcriptase, TERT), 可以增加端粒酶的产生, 减慢端粒缩短进程, 进而延缓衰老<sup>[10]</sup>。总之, 端粒伴随着机体衰老而持续缩短, 而通过实验手段干预则可实现延缓衰老。

**1.1.3 表观遗传学改变** 基因组的稳定除受 DNA 突变影响外, 也受异常的表观遗传学影响。组蛋白修饰、DNA 甲基化以及染色质重塑等均可以调控基因表达并参与许多疾病发生<sup>[11]</sup>。在不同物种衰老过程中发现包括组蛋白 H4K16 乙酰化, H3K9 和 H3K27 低甲基化, H3K4 和 H4K20 高甲基化<sup>[12]</sup> 等多个表观遗传改变, 这些改变在相应酶和蛋白的参与下完成, 并通过调节酶活性, 影响衰老相关疾病的表观遗传变化, 甚至直接参与衰老。相比组蛋白修饰与衰老的联系, DNA 甲基化与衰老的关系更复杂。早期研究显示, 衰老与低甲基化有关, 但随着研究深入发现, 在某些位点会发生增龄性高甲基化<sup>[13]</sup>。虽然 DNA 甲基化会影响体内干细胞的行为和功能, 但目前尚无证据表明它的改变可以延长生物体寿命。

与组蛋白修饰和 DNA 甲基化相伴随的染色体关键蛋白和染色质重塑因子可决定染色质结构的变化, 这些变化都与衰老紧密相关。其中, 染色质改变与衰老的因果关系已在果蝇研究中获得支持, 该研究表明果蝇染色体关键蛋白异染色质蛋白 1 $\alpha$  (heterochromatin protein 1 $\alpha$ , HP1 $\alpha$ ) 功能丧失可致

寿命缩短, 而过表达 HP1 $\alpha$  蛋白可延长果蝇寿命<sup>[14]</sup>。

多种证据表明, 衰老伴随着表观遗传学改变, 而表观遗传学紊乱影响衰老进程。理解并操控表观遗传学改变有望改善老年疾病, 实现健康衰老。

## 1.2 蛋白水平

体内多种蛋白质的合成、折叠和降解之间的关系会随着年龄的增长发生失衡, 这种稳态的丧失会加速衰老和增龄性疾病的发生<sup>[15]</sup>。多种动物模型证实, 在衰老过程中, 某些分子伴侣如热激蛋白会随着衰老进程显著减少, 降低模式生物体内热激蛋白水平会加速衰老, 而通过人工手段上调热激蛋白水平会延长模式生物寿命<sup>[16]</sup>。

体内蛋白质水解系统分为泛素-蛋白酶系统和自噬-溶酶体系统<sup>[17]</sup>, 这2种系统均会影响机体衰老, 随着机体衰老, 体内蛋白酶体水解活性降低, 通过补充蛋白质数量或增强其功能可显著延长寿命。然而通过增强自噬可以清除细胞内受损线粒体, 可部分逆转由 mtDNA 突变积累引起的果蝇衰老状态<sup>[18]</sup>。

大量证据表明, 衰老与蛋白稳态丧失有关, 蛋白稳态丧失会加速衰老进程。通过对哺乳动物基因的调控可以改善蛋白稳态, 进而延缓衰老。

## 1.3 细胞水平

**1.3.1 营养素感应失调** 胰岛素和胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factors, IGF-1) 信号通路 (IIS 通路) 是与衰老有关的营养素感应系统, 包括生长激素 (growth hormone, GH) 及其下游的 IGF-1, 这两者均在调节衰老和长寿中起重要作用<sup>[19]</sup>。通过减弱 IIS 通路不同水平上信号强度的多种基因操作, 可以延长线虫、果蝇和小鼠等模式生物的寿命<sup>[20]</sup>。调控 GH/IGF-1 轴上的信号也可减缓模式生物认知能力下降速度。例如, 降低老年人体 IIS 通路中的 GH 和 IGF-1 水平可以显著延长寿命<sup>[21]</sup>。

除在哺乳动物进化中最保守的衰老控制途径 IIS 通路外, 用于感知高氨基酸浓度的 mTOR 通路、低能态的 AMPK 通路和高 NAD<sup>+</sup> 水平的 sirtuins 通路均是与营养感知系统相关的衰老通路<sup>[22]</sup>。降低 mTOR 通路中 mTORC1 水平或保持 mTORC2 正常水平均可延长模式生物寿命。激活线虫和小鼠等模式生物的 AMPK 通路, 可以产生多重代谢效应, 使

体内 ATP 含量减少而延长寿命。关于 sirtuins 通路, 是通过增加体内 NAD<sup>+</sup> 水平达到延缓衰老作用<sup>[22]</sup>。总之, 营养素感应失调会加速衰老, 而改善营养素信号则可延缓衰老并延长生物体寿命。

**1.3.2 线粒体功能障碍** 线粒体功能对衰老有着复杂影响。伴随着人类衰老, 线粒体功能会逐渐衰退并引发一系列年龄相关性疾病<sup>[23]</sup>。根据传统的线粒体衰老理论, 氧化应激通过活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 对 mtDNA 的直接诱变导致机体老化<sup>[24]</sup>。然而最新研究表明, 增加小鼠线粒体内 ROS 含量, 与体内氧化损伤加剧和衰老加速无显著相关<sup>[25]</sup>。实际上是由于 mtDNA 复制错误而产生的突变会随着时间的推移而积累, 这些基因突变降低了线粒体能量产生, 进而影响衰老<sup>[25]</sup>。

端粒缩短和线粒体自噬也会影响线粒体功能障碍, 进而影响衰老进程。在野生型小鼠的自然衰老中发现, 缩短细胞内端粒长度, 导致线粒体功能发生障碍, 可加速小鼠老化<sup>[26]</sup>。然而 SIRT1 通过自噬清除损伤线粒体可以调节线粒体生物合成来改善机体老化<sup>[27]</sup>。

大量证据表明, 线粒体在衰老过程中起关键作用, 是生物体衰老的重要触发器。

**1.3.3 细胞衰老** 细胞衰老发生在受到不同压力的增殖细胞中, 是细胞周期停滞的永久状态。在这种状态下的 DNA 损伤会加强增殖细胞对促生长刺激的耐受能力<sup>[28]</sup>。其中, 随生理年龄而逐渐诱导细胞衰老的非端粒性 DNA 损伤和 INK4/ARF 位点脱抑制是最值得注意的。

在衰老组织中, 诱导衰老细胞的非端粒性 DNA 损伤的累积程度可作为衰老指标来推断衰老进程, 有研究测定组织中的细胞衰老程度通过采用相关  $\beta$ -半乳糖苷酶 (GAL) 来替代 DNA 损伤<sup>[29]</sup>, 反映衰老细胞的产生和清除速率。

除非端粒性 DNA 损伤外, INK4/ARF 位点脱抑制也与细胞衰老存在强烈相关性。其中, 定位于 INK4a/ARF 位点 p16<sup>INK4a/Rb</sup> 通路的 p16<sup>INK4a</sup> 和 p19<sup>ARF/p53</sup> 通路的 p53 最具探讨性, 两者均是诱导细胞衰老的关键因素, 持续高表达两者的小鼠, 细胞衰老进程十分显著, 通过抑制两者表达, 可以减轻小鼠衰老表型<sup>[30]</sup>。在 BRCA1 缺陷小鼠、HGPS 模型小鼠以及

*BubR1* 亚效突变小鼠中均可以观察到类似现象<sup>[4]</sup>。

多项研究表明, 细胞衰老是许多年龄相关性疾病的驱动力, 在众多组织中过度积累易导致多种衰老相关慢性疾病发生并加速器官老化, 在人类的衰老进程中具有关键作用。

**1.3.4 干细胞耗竭** 因干细胞耗竭导致机体组织再生能力下降是衰老的又一明显特征。在衰老过程中, 体内干细胞因受外界刺激而造成体内自我调节机制发生异常。研究发现, 负责体内组织和器官更新的成体干细胞 (adult stem cell, ASCs), 随着机体衰老, 耗竭其功能性储备, 最终会导致机体再生能力下降, 加速机体老化<sup>[31]</sup>。作为 ASCs 家族中主要成员的间质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSC), 其细胞形态会随着衰老改变, 细胞再生和增殖能力也随之下降<sup>[32]</sup>。此外, 造血干细胞 (hematopoietic stem cells, HSC) 也会随着年龄增长, 逐渐失去自我更新和组织再生能力, 进而影响机体老化。例如, 老年小鼠相比青年小鼠, 体内 HSCs 的细胞周期活性整体性降低, 分裂能力下降<sup>[33]</sup>。

大量证据表明, 干细胞耗竭是多种衰老相关损伤相互整合的结果, 也可能是组织和机体衰老的终极“元凶”。

## 1.4 细胞间通讯水平

衰老除了受细胞外自主性改变影响, 还受胞

内信号转导通路变化影响。衰老相关胞间通讯的显著改变, 可称为炎症衰老, 由多种因素调控, 如与衰老有关的促炎性因子过度分泌、促炎性组织过度损伤等<sup>[34]</sup>。在不同的衰老小鼠模型中发现, 通过抑制衰老相关基因或使用抗衰老药物可以阻止其增龄性特征的发生<sup>[35]</sup>。例如, 通过补充介导 mRNA 降解来终止炎症反应的异质性胞核核糖核蛋白 D (heterogeneous nuclear ribonucleoprotein D, AUF1) 可以改善 *AUF1* 缺陷小鼠模型的过早衰老和衰老细胞累积<sup>[36]</sup>。

除炎症导致的炎症衰老外, 传染性衰老 (又称旁观者效应) 也会影响胞间通讯, 即体内某一组织发生衰老改变, 也会导致其他组织发生衰老改变。在采用过继转移的小鼠模型研究中发现, 细胞间通讯的联系可促进与年龄相关的 CD4<sup>+</sup> T 细胞缺陷, 加速小鼠老化<sup>[35]</sup>。因此, 衰老不仅仅是细胞的生物学现象, 也与胞间通讯的整体改变息息相关。

## 2 潜在抗衰老药物

在过去的几十年里衰老机制探索预防疾病的战略被广泛研究, 多种潜在可以延长生物体寿命的小分子化合物和药物被发现, 包括二甲双胍、雷帕霉素、亚精胺、Senolytics 药物、Sirtuin 活化剂和 NAD<sup>+</sup> 前体药物等 (见表 2), 极大地提高人类的预期健康寿命。

表 2 潜在抗衰老药物

Table 2 Potential anti-aging drugs

药物名称	作用机制	研究情况
二甲双胍	增强自噬和修复线粒体功能	能够靶向调控多种衰老分子机制、推迟衰老进程并延长线虫、小鼠等模式生物的寿命。目前仍是治疗 2 型糖尿病的处方药
雷帕霉素及其衍生物	稳定的神经肌肉连接	具有延长小鼠寿命, 延缓小鼠衰老表征, 减缓肌腱硬化速度和肝脏功能退化速度的作用。目前尚未有明确的影响机制, 受诸多因素影响
亚精胺	降低体内细胞浓度, 增强细胞自噬, 抑制细胞氧化应激和坏死, 上调基因相关转录物	对心脏和神经具有保护作用, 可显著延长酵母、果蝇和线虫以及人类免疫细胞的寿命。缺乏相关临床试验证据
Senolytics 类药物	选择性诱导衰老细胞凋亡	具有维持机体正常功能和延长小鼠寿命的作用。达沙替尼和槲皮素联用 Senolytics 药物用于治疗特发性肺纤维化正在进行临床试验, 也在人体显示出良性结果。因 Senolytics 药物存在副作用, 安全性还有待研究
Sirtuin 活化剂类药物	依赖于 NAD <sup>+</sup> 的组蛋白去乙酰化酶, 增强 Sirtuin 蛋白活性	具有延长小鼠寿命功能。白藜芦醇在临床试验中表现不佳, 目前最有前景的药物是 SRT2104, 正在进行较大规模的临床试验
NAD <sup>+</sup> 前体药物	增加体内 NAD <sup>+</sup> 代谢途径中 NAD <sup>+</sup> 水平	能够延长小鼠寿命, 抵抗多种衰老相关疾病; 增强基因修复; 改善线粒体和干细胞功能。缺少人类相关临床证据

### 2.1 二甲双胍

二甲双胍是理想的抗衰老药物。越来越多的动物实验表明, 二甲双胍通过增强体内细胞自噬和修

复线粒体功能, 靶向调控衰老作用, 延缓线虫、小鼠等模式生物的衰老进程<sup>[37]</sup>。二甲双胍对人的延寿作用, 主要依据的是一项大型回顾性试验, 该试验

结果表明接受二甲双胍治疗的糖尿病患者健康寿命高于未患糖尿病患者<sup>[38]</sup>。然而目前二甲双胍仍是治疗2型糖尿病的处方药, 能否在临床试验中发挥延寿作用, 仍需要更深入的研究。

## 2.2 雷帕霉素及其衍生物

雷帕霉素及其衍生物也具有抗衰老作用。雷帕霉素通过稳定体内神经肌肉连接来延缓小鼠衰老并延长小鼠寿命<sup>[39]</sup>。雷帕霉素还可以延缓小鼠衰老表征, 并减缓肌腱硬化速度和肝脏功能退化速度<sup>[40]</sup>。虽然通过5'-三磷酸次黄嘌呤核苷(inosine 5'-triphosphate, ITP)鉴定出雷帕霉素可能是目前已研究发现对寿命影响最大的化合物, 且在长寿、基因异质小鼠模型中被反复证实可延长小鼠寿命, 但目前尚未有明确的影响机制, 且诸多不利因素使雷帕霉素的应用仍存在考验, 需进一步观察。

## 2.3 亚精胺

亚精胺的抗衰老作用是近年来的研究热点。在衰老过程中, 亚精胺通过降低体内细胞浓度, 对心脏和神经起保护作用, 并通过增强细胞自噬, 抑制细胞氧化应激和坏死, 上调基因相关转录物来延缓衰老<sup>[41]</sup>。越来越多的研究表明, 亚精胺的补充可以延缓生物体的衰老进程, 补充体内亚精胺可显著延长酵母、果蝇和线虫以及人类免疫细胞的寿命<sup>[41]</sup>, 还能增强干细胞功能, 促进体内组织再生, 延缓衰老进程<sup>[42]</sup>。然而补充亚精胺改善各种疾病的关系不一定是因果关系, 所以在缺乏相关临床试验证据的情况下, 有待深入研究。

## 2.4 Senolytics 类药物

Senolytic 类药物是选择性诱导衰老细胞凋亡药物。Senolytic 类药物主要被用来攻击和摧毁体内已经衰老的细胞, 维持机体正常功能, 在动物模型中具有极大的抗衰老潜力。首个被报道的 Senolytics 类药物组合是癌症药物——达沙替尼和槲皮素<sup>[43]</sup>, 研究证实两者联用可选择性清除特发性肺纤维化小鼠体内衰老细胞, 改善小鼠肺功能和身体健康指标<sup>[43]</sup>。随后, 在首个人体试验中, 该 Senolytics 类药物组合使患者在6 min 内的步行距离平均提高21.5米即有效提高患者的运动能力<sup>[44]</sup>, 这也是首次在人体应用 Senolytics 类药物看到的良性结果, 但联合用药

治疗会存在常见的副作用如咳嗽等, 所以 Senolytic 类药物对人体中的安全性还有待研究。

## 2.5 Sirtuin 活化剂类药物

Sirtuin 活化剂是生命体中广泛存在的依赖于NAD<sup>+</sup>的组蛋白去乙酰化酶。目前已有多种天然 Sirtuin 活化剂类药物, 其中白藜芦醇可以通过减缓小鼠肌纤维和神经肌肉接点的老化来延缓衰老, 但在临床试验中表现出较低的效力和较低的生物利用度以及有限的靶标特异性, 使其表现不佳<sup>[37]</sup>; 而SRT2104已完成与心血管和代谢标志物影响有关的几项小型临床研究, 并正在进行较大规模的临床试验<sup>[45]</sup>, 是目前最有前景的 Sirtuin 活化剂类药物。然而因不同的 Sirtuin 活化剂类药物在临床试验中观察的结论褒贬不一, 所以其是否能在临床发挥抗衰老作用, 仍需进一步研究。

## 2.6 NAD<sup>+</sup> 前体药物

NAD<sup>+</sup>是一种与衰老相关的关键代谢物, 其含量随年龄增长而下降。NAD<sup>+</sup>首先被发现可延长低级生物寿命约30%, 随后开展小鼠实验, 表明也可以延缓小鼠衰老<sup>[46]</sup>。同时, 在其他动物模型中, NAD<sup>+</sup>显示可以抵抗多种衰老相关疾病; 增强基因修复; 改善线粒体和干细胞功能等<sup>[47]</sup>。然而迄今为止 NAD<sup>+</sup>前体药物能够延长寿命的研究完全基于动物实验, 缺少人类相关研究临床证据。

上述具有潜在抗衰老作用的药物, 在动物模型中被普遍作为衰老保护剂, 能够延长不同动物模型的使用寿命, 改善衰老相关指标<sup>[48]</sup>。然而目前这些药物大多数处于动物模型阶段, 缺乏相关临床试验证据, 是否能在临床试验中发挥真正的抗衰老作用, 还需要进行更深入的研究进行验证。

## 3 结语与展望

衰老是一种随时间推移, 机体结构发生退行性改变及功能下降的生物学过程。本文在基因、蛋白、细胞和细胞间通讯四大层面总结衰老特征并阐述其相互递进关系: 基因和蛋白水平的衰老特征会随时间逐渐积累, 加速衰老过程; 而细胞水平的营养素感应失调、线粒体功能障碍和细胞衰老原则上是良性的, 但部分失调也会对衰老产生影响。干细胞

耗竭和胞间通讯改变会在其他衰老特征不能通过组织稳态进行代偿机制时发生。基因、蛋白、细胞和细胞间通讯四大层面衰老特征同时发生或相互关联, 揭示这一复杂网络, 可能为今后构建衰老机制框架提供策略性参考。

综上所述, 衰老特征的研究有助于完善衰老机制框架。在抗衰老药物研究方面, 现已发现二甲双胍、雷帕霉素、亚精胺、Senolytics 药物、Sirtuin 活化剂和 NAD<sup>+</sup> 前体药物等多种有潜力药物和小分子化合

物可以延长生物体健康寿命。迄今为止, 已有超过 2 000 种具有寿命调节作用的基因和超过 400 种对模式生物具有延长寿命作用的化合物被研究讨论, 但大量的模式生物研究仍需人体试验及临床观察的补充<sup>[49]</sup>。令人欣慰的是, 抗衰老药物的研发过程随新技术的出现而被推进, 首类抗衰老药物临床试验的开展也为后来的药物研发提供了宝贵的经验, 相信在未来会出现有效改善人类健康寿命的抗衰老药物和干预手段。

## [ 参考文献 ]

- [1] World Health Organization. World health statistics 2021: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals[EB/OL]. (2021-07-13)[2021-11-04]. <http://www.who.int/data/gho/publications/world-health-statistics>.
- [2] 健康中国行动推进委员会. 健康中国行动 (2019—2030 年) [EB/OL]. (2019-07-09)[2021-11-04]. <http://www.nihe.org.cn/portal/ztzl/news/webinfo/2019/07/1578348313400114.htm>.
- [3] Hou Y, Dan X, Babbar M, et al. Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease[J]. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15(10): 565–581.
- [4] López-Otín C, Blasco M A, Partridge L, et al. The hallmarks of aging[J]. *Cell*, 2013, 153(6): 1194–1217.
- [5] Patel J, Baptiste B A, Kim E, et al. DNA damage and mitochondria in cancer and aging[J]. *Carcinogenesis*, 2020, 41(12): 1625–1634.
- [6] Baker D J, Dawlaty M M, Wijshake T, et al. Increased expression of BubR1 protects against aneuploidy and cancer and extends healthy lifespan[J]. *Nat Cell Biol*, 2013, 15(1): 96–102.
- [7] Ameur A, Stewart J B, Freyer C, et al. Ultra-deep sequencing of mouse mitochondrial DNA: mutational patterns and their origins[J]. *PLoS Genet*, 2011, 7(3): e1002028. DOI: 10.1371/journal.pgen.1002028.
- [8] Ahmed M S, Ikram S, Bibi N, et al. Hutchinson-Gilford progeria syndrome: a premature aging disease[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(5): 4417–4427.
- [9] Demanelis K, Jasmine F, Chen L S, et al. Determinants of telomere length across human tissues[J]. *Science*, 2020, 369(6509): eaaz6876. DOI: 10.1126/science.aaz6876.
- [10] Smith-Sonneborn J. Telomerase biology associations offer keys to cancer and aging therapeutics[J]. *Curr Aging Sci*, 2020, 13(1): 11–21.
- [11] Saul D, Kosinsky R L. Epigenetics of aging and aging-associated diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(1): 401. DOI: 10.3390/ijms22010401.
- [12] Han S, Brunet A. Histone methylation makes its mark on longevity[J]. *Trends Cell Biol*, 2012, 22(1): 42–49.
- [13] Maegawa S, Hinkal G, Kim H S, et al. Widespread and tissue specific age-related DNA methylation changes in mice[J]. *Genome Res*, 2010, 20(3): 332–340.
- [14] Larson K, Yan S J, Tsurumi A, et al. Heterochromatin formation promotes longevity and represses ribosomal RNA synthesis[J]. *PLoS Genet*, 2012, 8(1): e1002473. DOI: 10.1371/journal.pgen.1002473.
- [15] Montague-Cardoso K. Cellular proteostasis decline in human senescence[J]. *Commun Biol*, 2021, 4(1): 17. DOI: 10.1038/s42003-020-01578-w.
- [16] Swindell W R, Masternak M M, Kopchick J J, et al. Endocrine regulation of heat shock protein mRNA levels in long-lived dwarf mice[J]. *Mech Ageing Dev*, 2009, 130(6): 393–400.
- [17] Eisenberg T, Abdellatif M, Schroeder S, et al. Cardioprotection and lifespan extension by the natural polyamine spermidine[J]. *Nat Med*, 2016, 22(12): 1428–1438.
- [18] Kandul N P, Zhang T, Hay B A, et al. Selective removal of deletion-bearing mitochondrial DNA in heteroplasmic drosophila[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 13100. DOI: 10.1038/ncomms13100.
- [19] Sasako T, Ueki K. Insulin/IGF-1 signaling and aging[J]. *Nihon Rinsho*, 2016, 74(9): 1435–1440.
- [20] Fontana L, Partridge L, Longo V D. Extending healthy life span—from yeast to humans[J]. *Science*, 2010, 328(5976): 321–326.
- [21] van der Spoel E, Rozing M P, Houwing-Duistermaat J J, et al. Association analysis of insulin-like growth factor-1 axis parameters with survival and functional status in nonagenarians of the Leiden Longevity Study[J]. *Aging (Albany NY)*, 2015, 7(11): 956–963.
- [22] Barzilai N, Huffman D M, Muzumdar R H, et al. The critical role of metabolic pathways in aging[J]. *Diabetes*, 2012, 61(6): 1315–1322.
- [23] Song P, An J, Zou M H. Immune clearance of senescent cells to combat ageing and chronic diseases[J]. *Cells*, 2020, 9(3): 671. DOI: 10.3390/cells9030671.
- [24] Harman D. The free radical theory of aging: effect of age on serum copper levels[J]. *J Gerontol*, 1965, 20: 151–153. DOI: 10.1093/geronj/20.2.151.

- [25] Zhang Y, Ikono Y, Qi W, *et al.* Mice deficient in both Mn superoxide dismutase and glutathione peroxidase-1 have increased oxidative damage and a greater incidence of pathology but no reduction in longevity[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2009, 64(12): 1212–1220.
- [26] Bernardes de Jesus B, Vera E, Schneeberger K, *et al.* Telomerase gene therapy in adult and old mice delays aging and increases longevity without increasing cancer[J]. *EMBO Mol Med*, 2012, 4(8): 691–704.
- [27] Lee I H, Cao L, Mostoslavsky R, *et al.* A role for the NAD-dependent deacetylase Sirt1 in the regulation of autophagy[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(9): 3374–3379.
- [28] Calcinotto A, Kohli J, Zagato E, *et al.* Cellular senescence: aging, cancer, and injury[J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(2): 1047–1078.
- [29] Wang C, Jurk D, Maddick M, *et al.* DNA damage response and cellular senescence in tissues of aging mice[J]. *Aging Cell*, 2009, 8(3): 311–323.
- [30] Childs B G, Gluscevic M, Baker D J, *et al.* Senescent cells: an emerging target for diseases of ageing[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(10): 718–735.
- [31] Cable J, Fuchs E, Weissman I, *et al.* Adult stem cells and regenerative medicine—a symposium report[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2020, 1462(1): 27–36.
- [32] Aung K T, Akiyama K, Kunitomo M, *et al.* Aging-affected MSC functions and severity of periodontal tissue destruction in a ligature-induced mouse periodontitis model[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21): 8103. DOI: 10.3390/ijms21218103.
- [33] de Haan G, Lazare S S. Aging of hematopoietic stem cells[J]. *Blood*, 2018, 131(5): 479–487.
- [34] Salminen A, Kaamiranta K, Kauppinen A. Inflammaging: disturbed interplay between autophagy and inflammasomes[J]. *Aging (Albany NY)*, 2012, 4(3): 166–175.
- [35] Lee J S, Ward W O, Ren H, *et al.* Meta-analysis of gene expression in the mouse liver reveals biomarkers associated with inflammation increased early during aging[J]. *Mech Ageing Dev*, 2012, 133(7): 467–478.
- [36] Pont A R, Sadri N, Hsiao S J, *et al.* mRNA decay factor AUF1 maintains normal aging, telomere maintenance, and suppression of senescence by activation of telomerase transcription[J]. *Mol Cell*, 2012, 47(1): 5–15.
- [37] Houtkooper R H, Pirinen E, Auwerx J. Sirtuins as regulators of metabolism and healthspan[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13(4): 225–238.
- [38] Kandul N P, Zhang T, Hay B A, *et al.* Selective removal of deletion-bearing mitochondrial DNA in heteroplasmic drosophila[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 13100. DOI: 10.1038/ncomms13100.
- [39] Ham D J, Börsch A, Lin S, *et al.* The neuromuscular junction is a focal point of mTORC1 signaling in sarcopenia[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4510. DOI: 10.1038/s41467-020-18140-1.
- [40] Wilkinson J E, Burmeister L, Brooks S V, *et al.* Rapamycin slows aging in mice[J]. *Aging Cell*, 2012, 11(4): 675–682.
- [41] Wirth M, Benson G, Schwarz C, *et al.* The effect of spermidine on memory performance in older adults at risk for dementia: a randomized controlled trial[J]. *Cortex*, 2018, 109: 181–188. DOI: 10.1016/j.cortex.2018.09.014.
- [42] Eisenberg T, Knauer H, Schauer A, *et al.* Induction of autophagy by spermidine promotes longevity[J]. *Nat Cell Biol*, 2009, 11(11): 1305–1314.
- [43] Kirkland J L, Tchkonja T. Cellular senescence: a translational perspective[J]. *EBioMedicine*, 2017, 21: 21–28. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.04.013.
- [44] Xu M, Pirtskhalava T, Farr J N, *et al.* Senolytics improve physical function and increase lifespan in old age[J]. *Nat Med*, 2018, 24(8): 1246–1256.
- [45] Kane A E, Sinclair D A. Sirtuins and NAD<sup>+</sup> in the development and treatment of metabolic and cardiovascular diseases[J]. *Circ Res*, 2018, 123(7): 868–885.
- [46] Covarrubias A J, Kale A, Perrone R, *et al.* Senescent cells promote tissue NAD<sup>+</sup> decline during ageing via the activation of CD38<sup>+</sup> macrophages[J]. *Nat Metab*, 2020, 2(11): 1265–1283.
- [47] Zhang H, Ryu D, Wu Y, *et al.* NAD<sup>+</sup> repletion improves mitochondrial and stem cell function and enhances life span in mice[J]. *Science*, 2016, 352(6292): 1436–1443.
- [48] Zaseck L W, Miller R A, Brooks S V. Rapamycin attenuates age-associated changes in tibialis anterior tendon viscoelastic properties[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2016, 71(7): 858–865.
- [49] Campisi J, Kapahi P, Lithgow G J, *et al.* From discoveries in ageing research to therapeutics for healthy ageing[J]. *Nature*, 2019, 571(7764): 183–192.



**【专家介绍】徐寒梅**: 博士, 中国药科大学教授, 博士生导师, 国家级人才项目入选者, 海洋药学专业负责人, 江苏省合成多肽药物发现与评价工程研究中心主任, 国家药典委员会生物技术委员会委员。研究领域包括多肽药物研究与开发、全新微肽发现及机制研究、长链非编码 RNA 与疾病关系的分子机制、开关调控的双识别 CAR-T 细胞对实体瘤的治疗等。主编出版了 3 部学术论著, 发表学术论文 160 篇, 其中 SCI 收录 66 篇, 包括发表在 *JACS*, *CCR* 及 *Cell*, *Nature* 子刊的文章。