

• 综述 •

年轻血浆抗衰老作用及其机制研究进展*

杜亚丽 张蓉 王燕菊 陈丽 蒋学兵

【摘要】 随着年龄的增长,人们患有糖尿病、心血管疾病、癌症和神经退行性疾病的风险增加,年轻血浆中的有关成分对于人类寿命、疾病治疗和预防作用已成为研究的新领域。本文就年轻血液在小鼠中应用后对年老小鼠脑神经、血管、胰腺、肝脏、骨的影响及其相关作用机制的研究进行综述,以此为今后年轻血浆在人体中的抗衰老研究提供参考价值。

【关键词】 年轻血浆 血液成分 循环因子 年老小鼠 衰老

【中图分类号】 R457.1⁺4 【文献标识码】 A 【文章编号】 1671-2587 (2023) 01-0137-06

Research Progress on the Anti-aging Effect of Young Plasma and its Mechanism DU Ya-li, ZHANG Rong, WANG Yan-ju, et al. The Sixth Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Department of Blood Transfusion, Beijing 100048

【Abstract】 People are at increased risk for diabetes, cardiovascular disease, cancer and neurodegenerative diseases with age. Ingredient in young blood have become a new area of research for human longevity, disease treatment and prevention.

DOI: 10.3969/j.issn.1671-2587.2023.01.023

*本课题受军队卫勤科研计划项目(No.AWS13J004)资助

作者单位: 100048 北京, 解放军总医院第六医学中心

作者简介: 杜亚丽(1994-), 女, 医师, 硕士, 主要从事血液免疫学与疑难临床输血治疗, (E-mail) duyali19940307@163.com。

通信作者: 蒋学兵, 主要从事疑难输血与血液基础研究, (E-mail) jiangxb78@163.com。

- 患者对PAIgG及GPⅡb/Ⅲa抗体的影响[J].临床输血与检验,2019,21(4): 368-371.
- [14] MA J, NING YN, XU M, et al. Thalidomide corrects impaired mesenchymal stem cell function in inducing tolerogenic DCs in patients with immune thrombocytopenia. Blood, 2013. 122(12): p. 2074-2082.
- [15] MENGDI XU, XIAMIN WANG, XIAOQI XU, et al. Thalidomide prevents antibody-mediated immune thrombocytopenia in Mice. Thrombosis Research, 2019, 183: 69-75.
- [16] YANG ZG, et al. Thalidomide induce response in patients with corticosteroid-resistant or relapsed ITP by upregulating Neuropilin-1 expression. Int Immunopharmacol, 2019. 72: p. 437-444.
- [17] 李赢, 张小娟, 张振山, 等. 沙利度胺联合硫酸羟氯喹对SLE患者白细胞及血小板计数的影响[J]. 航空航天医学杂志, 2021, 32(4): 451-452.
- [18] 李举亨. 沙利度胺治疗难治性原发免疫性血小板减少症1例并文献复习[J]. 中国现代药物应用, 2018, 12(12): 142-143.
- [19] 洪攀, 傅佳萍, 封蔚莹, 等. 艾曲泊帕联合大剂量地塞米松治疗ITP疗效分析[J]. 浙江临床医学, 2020, 22(7): 1025-1027.
- [20] 黄子明, 李蕊白, 侯丽, 等. 利妥昔单抗治疗难治性原发免疫性血小板减少症的研究进展[J]. 中国医药导报, 2020, 17(33): 38-41.
- [21] 白浩成, 冯静, 袁忠涛, 等. 小剂量利妥昔单抗联合艾曲泊帕治疗激素耐药性ITP的临床疗效[J]. 西部医学, 2020, 32(1): 121-124.
- [22] 马海佳, 陈进, 陶健, 等. 小剂量利妥昔单抗联合rhTPO对激素治疗无效或复发的ITP的疗效[J]. 江苏医药, 2021, 47(3): 247-250.
- [23] 陶红, 何正梅, 史玉叶, 等. 重组人血小板生成素治疗老年免疫性血小板减少症的疗效与安全性分析及对Th1/Th2相关细胞因子的调控作用研究[J]. 中国医药科学, 2021, 11(2): 22-24, 29.
- [24] 李姜惠子, 刘洋, 王秀娟, 等. sPD-1/sPD-L1与Th1/Th2及Th17/Treg相关细胞因子在原发免疫性血小板减少症中的研究[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(4): 467-470.
- [25] 于慧辉, 詹延霞, 季丽莉, 等. 原发性免疫性血小板减少症(ITP)患者CD5+B细胞对CD4+T细胞Th1/Th2型细胞因子分泌的影响[J]. 复旦学报(医学版), 2020, 47(1): 53-58.
- (收稿日期: 2022-07-29)
- (本文编辑: 董文茜)

In this paper, we carried out a detailed literature review for the effects of young blood on brain nerve, blood vessels, pancreas, liver, bone and the related mechanisms of application in old mice, so as to provide a reference value for the future of anti-aging research of young plasma in human.

【Key words】 Young plasma Blood elements Circulatory factor Old mice Senescence

人类衰老是普遍发生、缓慢出现、不可逆的过程,随着人类社会的发展,人口老龄化给全球带来巨大的挑战,许多老年人面临着由衰老引起的各种疾病困扰。随年龄增加,人体患有糖尿病、心血管疾病、癌症和神经退行性疾病的风险增加^[1]。机体衰老是由氧化应激、细胞自噬、细胞周期改变、DNA损伤、炎症反应等多种机制和途径交错影响后累积的结果^[2-3]。随着年龄增长,DNA在代谢过程中会自发产生或由环境因素引起脱氧核苷酸的错配及DNA碱基的相互转化或氧化损伤,该过程导致DNA断裂后引起细胞凋亡^[4]。在细胞分裂中,每一细胞周期后端粒长度均不同程度缩短,而端粒的缩短会影响染色体的稳定性进而导致机体衰老^[5]。机体衰老使细胞周期发生阻滞,导致组织的再生和更新能力下降。机体衰老过程中,炎症反应的失控对衰老起着重要作用。随着年龄的增长,多种血浆内的成分,尤其是促炎循环因子及其可溶性受体水平升高^[6]。年轻血浆指半个月~3个月小鼠或者18~30岁成人的血浆,但需要更多研究探索年轻血浆抗衰老作用的最佳年龄范围。年轻的系统性环境可以使衰老的细胞恢复活力,血液中的有关成分在年轻的血液微环境中才能更好地发挥抗衰老的作用。本文作者就年轻血液及不同血浆循环因子、蛋白等物质成分在年老小鼠中应用后对不同组织器官与疾病的影响情况进行综述。

1 年轻血液在小鼠中的抗衰老作用研究

1.1 年轻血液对脑神经的影响:阿尔茨海默病(alzheimer's disease, AD)是最常见的神经退行性疾病,目前尚无改善疾病的治疗方法^[7]。尽管在生物标志物、AD的早期诊断和药物治疗方面的研究取得了进展,但尚未发现可以阻止疾病进程或逆转大脑变化的治疗方法。随着人口老龄化的加剧,迫切需要找到治愈AD的方法。AD的主要神经病理学特点是β淀粉样蛋白(amyloid-β, Aβ)组成的老年斑(senile plaques, SPs)和高磷酸化tau蛋白形成的神经元纤维缠结(nerve fiber twineing, NFTs)以及脑皮层、海马区神经细胞的减少^[8]。HOROWITZ等人^[9-10]研究表明将半个月大的年轻小鼠血浆输注给16个月老年小鼠,年轻血浆可以恢复神经突触的可塑性并改善老年小鼠的认知功能缺陷。ZHAO等人^[11]将2~3个月的小

鼠的血液每周2次,持续8周注射到16~17个月的老年AD小鼠中,经过观察研究者发现用年轻血液治疗后可以减少老年AD小鼠的Aβ沉积及tau蛋白磷酸化。动物实验小鼠联体共生研究中发现2个月大的年轻小鼠与21个月大的年老小鼠血管连接后前者神经生长显著被抑制,但其与15个月大的中年小鼠连接后没有发生明显的神经生长抑制作用^[12]。这些发现均表明使用年轻小鼠血液可以改善年老小鼠的脑神经功能。

1.2 年轻血液对胰腺β细胞、肝脏、骨的影响:随着小鼠年龄增长胰腺β细胞分裂增殖功能减低,导致年老小鼠患2型糖尿病风险增加, SALPETER等人^[13]研究发现年老小鼠胰腺β细胞在年轻小鼠血液环境中可以增加胰腺β细胞的增殖率。有实验表明,年老的肝祖细胞在联体共生的年轻小鼠体内可以恢复分裂增殖能力^[14]。年轻来源的造血细胞通过β-连环蛋白作用后可以增强小鼠骨修复能力^[15],β-连环蛋白是一种多功能蛋白,这种蛋白在细胞核内充当转录因子,启动后可促使细胞分裂。β-连环蛋白通过与细胞骨架的相互作用协助细胞对细胞外的信号作出反应。这些研究结果提示我们年轻血液成分可以改善年老小鼠胰腺β细胞、肝脏、骨的功能。

2 年轻血浆在人体中的抗衰老作用研究 年轻血浆应用在人体中的研究很少, PLASMA (pLasma for alzheimer symptom amelioration) 研究^[16]是第一个在AD患者中重复静脉输注年轻血浆后评估患者疗效的可行性、安全性和耐受性的研究,实验共招募31位轻至中度的AD患者,符合入组标准的仅有18例AD患者,平均年龄为74.17岁。18名患者被随机分配为两组,实验组输注18~30岁男性供者新鲜冰冻血浆,每周1次,每次250 mL,连续4周;对照组则输注250 mL生理盐水。实验组中无3级或4级不良反应发生,所有不良反应经治疗后均可缓解。PLASMA实验表明在轻至中度AD患者中输注年轻人的血浆后日常生活能力改善且不良反应耐受,这提示我们年轻血浆对AD患者具有治疗作用,但由于该实验样本量小且研究持续时间短,AD患者使用年轻血浆的治疗效果存在一定局限性,后续研究可进一步扩大样本量,并在疾病类型选择、供血者最佳年龄段等方面进行深入研究。

3 年轻血浆抗衰老作用的机制研究 越来越多的研究

3.3 血浆高密度脂蛋白的调节机制：严金华等人^[24]借助RNA-sequence技术寻找人脐静脉血管内皮细胞上受年轻血浆干预影响的基因发现*DHCR24*、*MCM10*为抗衰老基因，*UNC5B*、*CYP26B1*、*WBP1*为促衰老基因，年轻血浆可升高抗衰老基因*DHCR24*、*MCM10*的表达以及降低促衰老基因*UNC5B*、*CYP26B1*、*WBP1*的表达，进而使用年轻血浆可用于调节细胞增殖，改善DNA损伤、氧化应激、凋亡等生物学过程来改善衰老血管内皮细胞表型。随着年龄增长，血浆中的高密度脂蛋白含量减低，*DHCR24*编码胆固醇合成终末反应限速酶，具有将甾醇催化合成高密度脂蛋白的作用^[25]。在血管内皮细胞上，高密度脂蛋白通过激活*DHCR24*调控PI3K/AKT/HO-1信号通

路，来发挥抗炎、抗氧化应激的作用^[26]。年轻血浆相较于年老血浆高密度脂蛋白含量较高，年轻血浆通过高密度脂蛋白促进*DHCR24*的表达继而介导PI3K/AKT/HO-1信号通路减缓血管内皮细胞衰老。有研究表明*DHCR24*通过抑制ASK1/SAPK/p38 MAPK/JNK通路进而抑制细胞凋亡^[27]。*MCM10*在真核细胞中是一种进化保守蛋白，在DNA复制及细胞周期调节中起调控作用，*MCM10*能够促进DNA复制与促进细胞进入S期^[28]，*MCM10*在血管内皮细胞复制性衰老过程中表达量减低，年轻血浆干预激活*MCM10*表达。这些发现表明使用年轻血液后可以改善年老小鼠血管及衰老人脐静脉内皮细胞功能（图2）。

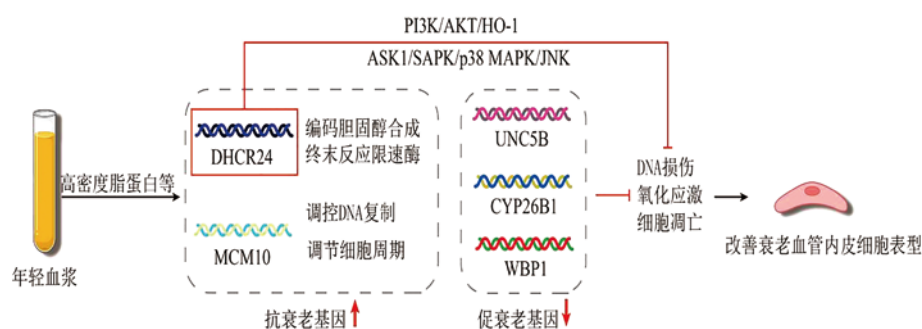


图2 年轻血浆中的抗衰老与促衰老基因的作用机制

3.4 血浆GDF11的调节机制：GDF11是一种转化生长因子β蛋白，在许多组织中均可观察到GDF11的表达。GDF11在细胞内的信号转导最常见的是Smad途径，在非Smad途径中，MAP信号通路（P38、ERK和JNK）、Rho样GTPase途径和PIK3/AKT通路均能参与GDF11的信号转导而发挥作用^[29]。随着年龄的增长血浆中GDF11含量减低^[30]，GDF11因子随年龄增长通过激活经典的Smad途径与非经典途径抑制炎症作用下降，同时促进内皮祖细胞、骨骼肌细胞、神经细胞增生的作用减弱。在骨骼肌系统，GDF11可以全身性调节肌肉的衰老^[31]及逆转年龄相关性骨骼肌功能下降^[32]。神经系统中，随着年龄增长神经再生和认知功能衰退，在整个生命周期中GDF11可以调节中枢神经系统（central nervous system, CNS）的稳定^[33]并促进海马神经元再生和脉管系统重建^[34]。内分泌系统中，GDF11改善胰岛β细胞功能并维持糖代谢平衡^[35]。这些研究均意味着随着年龄变化，血液中GDF11的含量与衰老有关疾病密切相关。

3.5 血浆TIMP2的调节机制：CASTELLANO等^[36]增

加大脑神经细胞活性物质的实验中发现了TIMP2，TIMP2属于已知的4种TIMP蛋白家族中的一种。海马体是学习记忆的重要中枢，该项研究表明人脐带血浆、幼鼠血浆富含抗衰老蛋白质组织TIMP2，向年老小鼠体内注射TIMP2后可以活化年老小鼠的海马体并增强老年小鼠的认知功能。在接受TIMP2治疗后，年老小鼠大脑海马神经细胞表达更多的促进神经突触形成的基因，实验小鼠在学习、记忆和突触可塑性等各项测试中都表现明显提升。

3.6 血浆CCL-11的调节机制：CCL-11称为嗜酸性粒细胞趋化因子，是CC趋化因子家族中的小分子量细胞因子，CCL-11通过诱导嗜酸性粒细胞的趋化性参与变态反应，CCL-11因子能激活海马体的小胶质细胞并损害神经发生。研究发现随着人和小鼠年龄增长，血浆中CCL-11表达水平增高，CCL-11已被确定为与健康年老小鼠神经再生减少相关的全身性因素，年轻成年小鼠体内注射CCL-11后可增加全身CCL-11水平，导致年轻小鼠的神经生长抑制和学习、记忆受损^[37]。

4 结语与展望 人体衰老的分子机制及其与衰老相关疾病的关系尚不完全清楚, 以往的实验^[38-40]提示我们当衰老的细胞在年轻的系统性环境中恢复活力, 血浆中的循环因子在年轻的血液微环境中才能更好的发挥抗衰老的作用, 衰老与再生有关的血液成分已成为国内外的研究热点。

人体组织与器官的衰老是基因与环境经过复杂调控共同作用的结果, 血浆中的一些循环因子、蛋白质等随着年龄的增长含量有所变化, 年轻血浆较年老血浆含有更多抗衰老成分, 血浆中的抗衰老成分可以活化神经、血管、心脏、大脑、胰腺、肝脏、骨骼等年老组织与细胞。然而, 年轻血浆成分复杂, 包括各种循环因子、蛋白质及其他成分, 年轻血浆中真正起抗衰老作用的成分目前仍不清楚。众多小鼠实验中并没有系统性比较各个循环因子离开年轻血液微环境后对小鼠是否更好的发挥抗衰老作用及各个循环因子之间是否存在相互协同作用。目前, 年轻血浆应用在人体的临床实验较少, 年轻血浆治疗老年患者时, 献血者的最佳献血年龄, 年轻血浆治疗时最适老年患者年龄, 输入年轻血浆量, 不良反应发生率及作用机制等均不清楚, 需要扩大临床样本量及更多的前瞻性、大型、随机对照临床试验评估年轻血浆用于治疗疾病及抗衰老的有效成分与安全性。已有部分实验表明年轻血浆相较于单独的血液循环因子具有更好的抗衰老作用, 并且年轻血浆中的抗衰老成分丰富且相较于商品化的循环因子年轻血浆更易获得。未来研究应侧重于确定具有抗衰老作用的年轻血浆的作用机制、种类、制备、储存方法及远期临床疗效。因此, 年轻血浆应用于人体是今后值得我们深入研究的抗衰老治疗新方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] SAMERI S, SAMADI P, DEHGHAN R, et al. Stem cell aging in lifespan and disease: a state-of-the-art review[J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2020, 15(4): 362-378.
- [2] YI SJ, KIM K. New Insights into the Role of Histone Changes in Aging[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21): 8241.
- [3] MISHRA SK, BALENDRA V, ESPOSTO J, et al. Therapeutic Antiaging Strategies[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(10): 2515.
- [4] FESER J, TYLER J. Chromatin structure as a mediator of aging[J]. *FEBS Lett*, 2011, 585(13): 2041-2048.
- [5] HERNANDEZ-SEGURA A, NEHME J, DEMARIA M. Hallmarks of Cellular Senescence[J]. *Trends Cell Biol*, 2018, 28(6): 436-453.
- [6] BRUUNSGAARD H, ANDERSEN-RANBERG K, HJELMBORG J V B, et al. Elevated levels of tumor necrosis factor alpha and mortality in centenarians[J]. *Am J Med*, 2003, 115(4): 278-283.
- [7] KHOURY R, GHOSSEUB E. Young blood products: emerging treatment for Alzheimer's disease? [J]. *Neural Regen Res*, 2018, 13(4): 624-627.
- [8] KENIGSBUCH M, BOST P, HALEVI S, et al. A shared disease-associated oligodendrocyte signature among multiple CNS pathologies[J]. *Nat Neurosci*, 2022, 25(7): 876-886.
- [9] HOROWITZ A M, VILLEDA S A. Therapeutic potential of systemic brain rejuvenation strategies for neurodegenerative disease[J]. *F1000Research*, 2017, 6: 1291.
- [10] WYSS-CORAY T. Ageing, neurodegeneration and brain rejuvenation[J]. *Nature*, 2016, 539(7628): 180-186.
- [11] ZHAO Y, QIAN R, ZHANG J, et al. Young blood plasma reduces Alzheimer's disease-like brain pathologies and ameliorates cognitive impairment in 3 × Tg-AD mice[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2020, 12(1): 70.
- [12] CONBOY M J, CONBOY I M, RANDO T A. Heterochronic parabiosis: historical perspective and methodological considerations for studies of aging and longevity[J]. *Aging Cell*, 2013, 12(3): 525-530.
- [13] SALPETER S J, KHALAILEH A, WEINBERG-COREM N, et al. Systemic regulation of the age-related decline of pancreatic β -cell replication[J]. *Diabetes*, 2013, 62(8): 2843-2848.
- [14] CONBOY I M, CONBOY M J, WAGERS A J, et al. Rejuvenation of aged progenitor cells by exposure to a young systemic environment[J]. *Nature*, 2005, 433(7027): 760-764.
- [15] BAHT G S, SILKSTONE D, VI L, et al. Exposure to a youthful circulation rejuvenates bone repair through modulation of β -catenin[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 7131.
- [16] SHA S J, DEUTSCH G K, TIAN L, et al. Safety, tolerability, and feasibility of young plasma infusion in the plasma for alzheimer symptom amelioration study: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2019, 76(1): 35-40.
- [17] KISS T, TARANTINI S, CSIPO T, et al. Circulating anti-geronic factors from heterochronic parabionts promote vascular rejuvenation in aged mice: transcriptional footprint of mitochondrial protection, attenuation of oxidative stress, and rescue of endothelial function by

- young blood[J]. *GeroScience*, 2020, 42(2): 727-748.
- [18] CHEN G Z, LIU Y, GOETZ R, et al. A -Klotho is a non-enzymatic molecular scaffold for FGF23 hormone signalling[J]. *Nature*, 2018, 553(7689): 461-466.
- [19] HU M C, SHI M J, MOE O W. Role of α Klotho and FGF23 in regulation of type II Na-dependent phosphate co-transporters[J]. *Pflugers Arch*, 2019, 471(1): 99-108.
- [20] CHEN C D, LI Y X, CHEN A K, et al. Identification of the cleavage sites leading to the shed forms of human and mouse anti-aging and cognition-enhancing protein Klotho[J]. *PLoS One*, 2020, 15(1): e0226382.
- [21] 2020 Alzheimer's disease facts and figures[J]. *Alzheimer's Dement*, 2020, 16(3): 391-460.
- [22] YANG K, WANG C, NIE L, et al. Klotho protects against indoxyl sulphate-induced myocardial hypertrophy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(10): 2434-2446.
- [23] SAITO Y, NAKAMURA T, OHYAMA Y, et al. In vivo klotho gene delivery protects against endothelial dysfunction in multiple risk factor syndrome[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 276(2): 767-772.
- [24] 严金华. 年轻血浆改善血管内皮细胞衰老作用及机制探究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2018.
- [25] WECHSLER A, BRAFMAN A, SHAFIR M, et al. Generation of viable cholesterol-free mice[J]. *Science*, 2003, 302(5653): 2087.
- [26] WU B J, CHEN K, SHRESTHA S, et al. High-density lipoproteins inhibit vascular endothelial inflammation by increasing 3β -hydroxysteroid- Δ 24 reductase expression and inducing heme oxygenase-1[J]. *Circ Res*, 2013, 112(2): 278-288.
- [27] LU X L, KAMBE F, CAO X, et al. 3β -Hydroxysteroid- Δ 24 reductase is a hydrogen peroxide scavenger, protecting cells from oxidative stress-induced apoptosis[J]. *Endocrinology*, 2008, 149(7): 3267-3273.
- [28] IZUMI M, MIZUNO T, YANAGI K I, et al. The Mcm2-7-interacting domain of human mini-chromosome maintenance 10 (Mcm10) protein is important for stable chromatin association and origin firing[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(31): 13008-13021.
- [29] ZHANG Y H, WEI Y, LIU D, et al. Role of growth differentiation factor 11 in development, physiology and disease[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(46): 81604-81616.
- [30] LI L, WEI X C, WANG D M, et al. Positive effects of a young systemic environment and high growth differentiation factor 11 levels on chondrocyte proliferation and cartilage matrix synthesis in old mice[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2020, 72(7): 1123-1133.
- [31] JIN Q, QIAO C P, LI J B, et al. A GDF11/myostatin inhibitor, GDF11 propeptide-Fc, increases skeletal muscle mass and improves muscle strength in dystrophic mdx mice[J]. *Skelet Muscle*, 2019, 9(1): 16.
- [32] SINHA M, JANG Y C, OH J, et al. Restoring systemic GDF11 levels reverses age-related dysfunction in mouse skeletal muscle[J]. *Science*, 2014, 344(6184): 649-652.
- [33] ROCHETTE L, MALKA G. Neuroprotective potential of GDF11: myth or reality? [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(14): 3563.
- [34] OZEK C, KROLEWSKI R C, BUCHANAN S M, et al. Growth Differentiation Factor 11 treatment leads to neuronal and vascular improvements in the Hippocampus of aged mice[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 17293.
- [35] LI H, LI Y X, XIANG L W, et al. GDF11 attenuates development of type 2 diabetes via improvement of islet β -cell function and survival[J]. *Diabetes*, 2017, 66(7): 1914-1927.
- [36] CASTELLANO J M, MOSHER K I, ABBEY R J, et al. Human umbilical cord plasma proteins revitalize hippocampal function in aged mice[J]. *Nature*, 2017, 544(7651): 488-492.
- [37] SCABIA G, TESTA G, SCALI M, et al. Reduced ccl11/eotaxin mediates the beneficial effects of environmental stimulation on the aged Hippocampus[J]. *Brain Behav Immun*, 2021, 98: 234-244.
- [38] YUAN JJ, ZHANG Q, GONG CX, et al. Young plasma ameliorates aging-related acute brain injury after intracerebral hemorrhage[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(5): BSR2019 0537.
- [39] JEON OH, MEHDIPOUR M, GIL TH, et al. Systemic induction of senescence in young mice after single heterochronic blood exchange[J]. *Nat Metab*, 2022, 4(8): 995-1006.
- [40] CONESE M, CARBONE A, BECCIA E, et al. The Fountain of Youth: A Tale of Parabiosis, Stem Cells, and Rejuvenation. *Open Med (Wars)*[J]. 2017, 12: 376-383.

(收稿日期: 2022-10-10)

(本文编辑: 董文茜)