

细胞衰老在肿瘤治疗中的双重作用及其临床意义

The dual role of cell senescence in tumor therapy and its clinical significance

韩琳¹综述;李淑萍²,刘小军²审阅(1. 甘肃中医药大学 第一临床医学院,甘肃 兰州 730000;2. 甘肃省人民医院 放疗二科,甘肃 兰州 730000)

[摘要] 致癌基因的激活和抗肿瘤治疗均可诱导肿瘤细胞发生衰老。衰老细胞以高度稳定的细胞周期停滞和衰老相关分泌表型(SASP)为特征。通过诱导肿瘤细胞衰老并清除衰老细胞,为肿瘤治疗提供了新的策略和广阔前景。本综述系统探讨细胞衰老与肿瘤之间的内在关系,深入阐述抗肿瘤治疗诱导的肿瘤细胞衰老的分子机制,总结衰老细胞清除剂在抗肿瘤治疗中的最新研究进展,为临床利用细胞衰老策略治疗肿瘤提供了理论依据和潜在方向。

[关键词] 细胞衰老;肿瘤治疗;衰老细胞清除剂

[中图分类号] R730.5; Q255 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025) 04-0432-05

细胞衰老是细胞对各种应激信号做出的反应,表现为高度稳定的细胞周期停滞、细胞凋亡抵抗及 β -半乳糖苷酶(β -gal)表达升高等^[1-3]。衰老细胞的表型具有高度异质性,衰老细胞会特异性分泌一些细胞因子,包括炎症细胞因子和趋化因子、黏附分子、血管生成因子和基质金属蛋白酶等,称为衰老相关分泌表型(senescent associated secretory phenotype, SASP),也是衰老细胞的一个重要特征^[4-5]。细胞衰老具有重要的生理和病理意义。衰老细胞可限制DNA复制,诱使免疫系统以依赖SASP的方式将其清除,有助于限制组织坏死和肿瘤的发生^[6]。然而,当衰老细胞滞留在组织中时,也会导致组织老化和许多疾病,有可能促进肿瘤进展,对机体产生不利影响^[7]。细胞衰老在肿瘤进展中具有双重作用,既可抑制肿瘤,也可能促进肿瘤的发展。利用细胞衰老的肿瘤抑制作用来提高肿瘤治疗疗效,已经成为细胞衰老研究领域的新热点。明确细胞衰老的机制,平衡细胞衰老对肿瘤的抑制与促进效应,可以进一步对细胞衰老过程精确调控。通过分析肿瘤细胞衰老的发生机制与发展过程,系统评估现有治疗方案的可行性及有效性,进而探讨衰老细胞在肿瘤治疗中的潜在价值与重要意义,为未来肿瘤治疗策略的创新与发展提供参考。

1 细胞衰老在肿瘤中的复杂作用

1.1 细胞衰老的诱发

正常细胞和肿瘤细胞均可发生衰老。在肿瘤的发生、发展和治疗过程中,肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中会出现各种类型的衰老细胞。肿瘤细胞发生衰老的诱发因素包括两方面:一是致癌基因的激活或肿瘤抑制因子的缺失,如肺部

的鼠类肉瘤基因(rat sarcoma, RAS)或黑色素瘤中的BRAF原癌基因(B-Raf proto-oncogene)激活,以及前列腺中的PTEN抑癌基因缺失,可激活肿瘤细胞SASP的出现;二是抗肿瘤治疗(包括放疗、化疗和靶向治疗等)使肿瘤细胞出现治疗诱导的衰老^[8]。抗肿瘤治疗也能诱导肿瘤细胞以外的正常细胞发生衰老^[9]。抗肿瘤治疗诱导正常组织衰老,也可视为化疗相关不良反应之一^[10]。

1.2 细胞衰老的抗肿瘤作用

细胞衰老在肿瘤发生发展过程中发挥着多重作用。致癌基因的激活可促进肿瘤的发生和发展。但是,激活的致癌基因也可在癌前细胞中形成稳定的细胞周期停滞,从而限制肿瘤的发生^[6]。免疫系统可对细胞周期停滞的衰老肿瘤细胞进行监控,进而清除这些细胞^[1]。衰老的肿瘤细胞产生SASP,从而吸引巨噬细胞进入TME,诱导巨噬细胞M1型极化,有利于清除衰老细胞^[11]。总之,衰老的肿瘤细胞通过诱发细胞周期停滞和激活免疫系统抑制肿瘤的进展。

1.3 细胞衰老的促肿瘤作用

虽然细胞衰老可以作为一种抗肿瘤的有利因素,但持续的细胞衰老会促进肿瘤的发生和发展^[10]。衰老的正常细胞和肿瘤细胞均可以旁分泌的方式分泌SASP,促使相邻肿瘤细胞的增殖,进而促进肿瘤进展^[1]。SASP长期存在于TME中,有助于形成慢性炎症环境,促进肿瘤进展^[7,12]。成纤维细胞可以分泌生长因子,通过诱导上皮间质转化途径促进相邻肿

[基金项目] 甘肃省科技计划联合科研基金(No. 24JRRA891)

[作者简介] 韩琳(1997—),女,硕士生,主要从事消化道肿瘤放射治疗研究

[通信作者] 刘小军(扫码获取作者联系方式)



瘤细胞的增殖和转移^[1]。TME中的衰老内皮细胞分泌CXC趋化因子配体11(CXCL11),可促进乳腺癌的进展^[13]。

衰老细胞促进肿瘤进展的另一个途径是增强免疫抑制。衰老的基质细胞与免疫细胞相邻,从而创造了一个有利于肿瘤生长的微环境^[14]。NK细胞的免疫监视作用依赖于自然杀伤细胞2组成员D(natural killer group 2 member D, NKG2D)与相应配体的结合,NK细胞可通过NKG2D分子清除衰老细胞^[15]。但是,衰老肿瘤细胞又可分泌基质金属蛋白酶,水解NK细胞表面的NKG2D分子,从而介导免疫逃逸的发生^[15]。当衰老的肿瘤细胞未被免疫系统完全清除时,可能通过重塑TME,促进肿瘤免疫逃逸的发生。

1.4 细胞衰老介导肿瘤复发

研究^[16]表明,衰老的肿瘤细胞可以重新进入细胞周期,为肿瘤复发创造了条件,也是导致肿瘤细胞耐药的部分原因。转录因子E40不仅调控昼夜节律,也与衰老细胞重新进入细胞周期有关^[17]。衰老的肿瘤细胞也可以表现为“细胞休眠状态”,为肿瘤复发留下了伏笔^[18]。

2 抗肿瘤治疗诱发的细胞衰老

细胞衰老不仅可由基因改变所诱发,肿瘤治疗也能引发细胞衰老。小剂量化疗药物更易引起细胞衰老。化疗药物通过多种途径导致肿瘤细胞衰老,如烷化剂和铂类通过损伤DNA并激活p21分子诱发细胞衰老。放疗导致细胞衰老的机制其实与烷化剂相似,也是通过损伤肿瘤细胞DNA结构。放疗也能引起照射野内正常细胞的衰老反应。分子靶向药物引起细胞衰老与各自的作用靶点相关。抗肿瘤治疗可引起肿瘤细胞衰老,增强抗肿瘤治疗的疗效^[1]。然而,肿瘤细胞也可以逃避抗肿瘤治疗诱导的细胞衰老,从而对抗肿瘤治疗产生不利影响^[19]。

2.1 化疗

低剂量化疗药物长期使用通常引起肿瘤细胞衰老,而不是凋亡和坏死^[16]。烷化剂主要以环磷酰胺及其衍生物为代表,能使DNA烷基化并与之共价结合,导致DNA损伤反应。依托泊苷等拓扑异构酶抑制剂阻止断裂DNA的修复,降低DNA链在复制过程中的张力。这些化疗药物所致的DNA损伤可进一步激活p53/p21或p16分子,继而引起肿瘤细胞增殖停滞和细胞衰老^[11-12,19-20]。

抗微管药物是一类通过干扰微管功能影响细胞有丝分裂的药物,其中,紫杉醇可以诱导乳腺癌、黑色素瘤和神经母细胞瘤细胞衰老^[21]。抗代谢药物在DNA合成期破坏嘌呤和嘧啶合成,也会诱导细胞衰

老。例如,吉西他滨和氨甲蝶呤具有依赖p21的衰老诱导作用^[11]。抗生素类化疗药物博来霉素也可以诱导依赖p21的细胞衰老^[22]。

暴露于多种化疗药物的肺癌细胞,可以通过改变其基因表达逃避化疗所致的细胞衰老^[23]。此外,经化疗诱导产生的衰老细胞可同时导致基因重编程的发生,显示出更强的侵袭性^[6]。研究^[16]显示,能够逃避抗肿瘤治疗所致衰老的肿瘤细胞,通常是多倍体细胞,含有3个或3个以上染色体组,且高表达细胞干性的标志物,也显示出更强的侵袭性。

2.2 放疗

放疗不仅损伤肿瘤细胞DNA造成细胞死亡,也导致肿瘤细胞衰老。放疗所致的细胞衰老依赖于p53和端粒的DNA损伤反应,但不依赖于端粒的缩短^[12]。放疗会造成靶区周围正常组织的放射损害。TME中的巨噬细胞、肺泡细胞和成纤维细胞等的衰老反应参与了放射性肺炎的发病过程^[24]。与传统放疗相比,超高剂量率放疗在毫秒水平发射大剂量射线,可最大限度地减少受照射小鼠肺组织DNA损伤,也有助于避免正常肺细胞衰老^[25]。

2.3 分子靶向治疗

众多分子靶向药物可诱导肿瘤细胞衰老。研究^[26]显示,细胞周期依赖性激酶-4/6抑制剂可以促进乳腺癌细胞衰老。另外,几种针对表观遗传修饰的药物同样能引发细胞衰老,如核苷类似物地西他滨能够诱导肿瘤细胞衰老,并与抗增殖作用协同发挥抗肿瘤效益^[27]。组织蛋白乙酰化酶抑制剂西尔替诺等也会导致多种肿瘤细胞衰老^[20]。多聚ADP—核糖聚合酶抑制剂在卵巢肿瘤细胞中诱导可逆的SASP,导致BCL-xL介导的细胞凋亡抵抗^[28]。激素受体拮抗剂在激素依赖性肿瘤中不仅能抑制肿瘤生长,还能诱导肿瘤细胞衰老^[29]。在黑色素瘤,维莫非尼和曲美替尼等BRAF和MEK(MAPK/ERK激酶)抑制剂不仅抑制肿瘤细胞增殖,同时也可诱导细胞衰老,并与放疗产生协同作用^[30]。抗血管生成药物贝伐珠单抗除作用于血管内皮细胞抑制血管生成外,也会诱导肿瘤细胞衰老^[11]。

3 靶向衰老细胞的肿瘤治疗策略

肿瘤的衰老细胞治疗包括衰老诱导治疗和衰老清除治疗。如前所述,放疗、化疗及分子靶向治疗均具有诱导细胞衰老的作用,免疫单抗类药物可发挥衰老清除的作用。B细胞淋巴瘤-2(B-cell lymphoma-2, BCL-2)、叉头框O类家族成员蛋白-4(forkhead box O4, FOXO4)和 β -2-微球蛋白(beta-2-microglobulin, B2M)等近年来发现的衰老细胞特异性标志物,也是衰老治

疗的潜在靶点^[8,31]。

3.1 BH3 类似物

BH3 类似物是一类抑制 BCL-2 家族蛋白的药物。ABT-737 是最早开发的 BH3 类似药物之一, 对抗凋亡蛋白 BCL-2 等具有选择性。研究^[32]表明, 细胞衰老发生时 BCL-2 表达上调, 是 BH3 类似物发挥治疗作用的基础。BH3 类似物可以选择性地清除衰老细胞, 但此类药物也可造成严重的血细胞减少, 限制了其临床应用。另外, 并非所有衰老细胞都对那维托克敏感。一项关于衰老肿瘤细胞的研究^[33]表明, 阿糖胞苷诱导的衰老结肠癌细胞对那维托克干预不敏感。总之, 使用 BH3 类似物在清除衰老肿瘤细胞中的应用潜力值得进一步深入研究。

3.2 FOXO4 肽类似物

转录因子 FOXO4 诱导细胞周期阻滞并抑制细胞凋亡, 被誉为“长寿基因”。衰老细胞 FOXO4 表达增高, 且与细胞活性的维持相关。FOXO4 与促进衰老的 DNA 片段共同定位于同一部位, 并可将 p53 蛋白封闭在细胞核中, 防止细胞凋亡。一种 FOXO4-DRI 多肽可与内源性 FOXO4 竞争, 通过释放 p53 引起 FOXO4⁺ 衰老肿瘤细胞凋亡^[34]。此外, 新研发的 FOXO4 肽类似物在黑色素瘤中展现出显著的衰老细胞清除活性^[35]。

3.3 强心苷类

有两项研究^[36-37]分别筛选证实了强心苷的衰老细胞清除潜力。强心苷增加衰老细胞中阳离子的浓度, 但能更显著地降低 K⁺ 含量, 最终诱导促凋亡分子 NOXA 基因表达。抑制 Na⁺/K⁺-ATP 酶和细胞质膜去极化, 可以解释强心苷的衰老细胞清除活性。强心苷在体内能够消除不同类型的衰老细胞, 也可以与吉西他滨或多柔比星协同, 消除异种移植瘤细胞。

3.4 免疫药物

除了上述小分子化合物, 免疫药物也可以针对衰老细胞的特异性抗原, 靶向清除衰老细胞。B2M 分子是一种细胞外抗原决定簇, 也是衰老细胞的膜标志物。多卡霉素可与 B2M 分子结合, 杀死多柔比星诱导的衰老大肠癌细胞^[38]。嵌合抗原受体基因修饰 T 淋巴细胞 (CAR-T 细胞) 的治疗理念同样被应用于细胞衰老疗法, 如尿激酶纤溶酶原激活物受体是一种可以促进细胞衰老的表面蛋白。靶向尿激酶纤溶酶原激活物受体的 CAR-T 细胞在肺腺癌小鼠模型中有效清除衰老细胞, 显著延长了小鼠生存期^[39]。

3.5 联合序贯疗法

研究^[19]表明, 通过化疗等常规抗肿瘤治疗诱导肿瘤细胞衰老, 随后联合使用衰老细胞清除剂的序贯治疗策略, 具有重要的科学意义和临床应用潜力。

TE POELE 等^[40]发现, 41% 乳腺癌辅助化疗患者的肿瘤呈衰老相关的 β -gal 和 p16 阳性, 而在未接受化疗的患者中阳性率仅为 10%。ROBERSON 等^[23]的研究表明, 新辅助化疗比手术治疗后的肺肿瘤呈现更多的 β -gal 阳性细胞。衰老细胞会促进肿瘤生长、转移和化疗耐药, 清除衰老的肿瘤细胞可以带来多重益处。

有研究^[41]用极光激酶抑制剂诱导肺癌细胞衰老, 随后用那维托克杀死衰老的癌细胞, 证实了这种组合的有效性。使用 XL413 抑制细胞分裂周期蛋白-7, 选择诱导 p53 突变细胞衰老, 然后用哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号抑制剂可以杀死衰老的肝癌细胞^[42]。多聚 ADP 核糖聚合酶抑制剂奥拉帕利和那维托克在卵巢癌小鼠模型中的有效结合, 在体内成功证实这种序贯治疗的有效性, 有望用于后续临床研究^[28]。

4 结 语

在肿瘤的发生、发展和治疗过程中, TME 中会出现各种类型的衰老细胞, 包括肿瘤细胞和基质细胞等。细胞衰老通常表现为增殖信号低下、细胞周期阻滞和旺盛的分泌表型。细胞衰老与肿瘤之间具有错综复杂的关系。DNA 修复缺陷和基因组不稳定是衰老细胞和肿瘤细胞共同的特征。细胞衰老可以促进肿瘤的发生, 如基因组的不稳定性、表观遗传异常改变等, 对这些特征进行干预有助于预防肿瘤的发生。细胞衰老也可以发挥抑制肿瘤的作用, 如端粒缩短、干细胞耗竭等。诱导细胞衰老和消除衰老细胞都是潜在的抗肿瘤策略。

细胞衰老治疗是一种全新的治疗策略, 具有广阔的应用前景。衰老细胞清除剂通过特异性靶点清除衰老细胞, 既有小分子类型的药物, 也包括免疫单抗。前述的组合序贯疗法, 首先使用衰老诱导药物诱导衰老细胞发生, 然后使用衰老细胞清除剂治疗, 值得进一步研究。然而, 细胞衰老治疗也存在促肿瘤进展的风险。例如, 细胞衰老治疗可诱导 SASP 发生, 或抑制免疫反应, 间接促进肿瘤进展。目前, 细胞衰老治疗的优势病种、药物相互作用和不良反应等, 尚待深入研究。肿瘤综合治疗受药物毒性的限制。基于细胞衰老的肿瘤治疗策略, 通过序贯治疗方式避免了毒性累积, 实现了更充分的联合治疗, 这种策略机制新颖, 已展现出良好的临床治疗效果和广阔的应用前景。然而, 其具体机制尚未完全阐明, 仍面临诸多挑战, 需要进一步深入研究。不同的肿瘤细胞对诱导衰老的敏感性不同, 加强免疫逃逸的监视及清除值得探索。另外, 如何有效筛选衰老肿瘤细胞是目前的难题, 更多的特异性标志物亟待

发现。

[参考文献]

- [1] LIU Y, LOMELI I, KRON S J. Therapy-induced cellular senescence: potentiating tumor elimination or driving cancer resistance and recurrence?[J]. *Cells*, 2024, 13(15): 1281[2024-10-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39120312/>. DOI:10.3390/cells13151281.
- [2] DEMIRCI D, DAYANC B, MAZI F A, *et al.* The Jekyll and Hyde of cellular senescence in cancer[J/OL]. *Cells*, 2021, 10(2): 208[2024-10-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33494247/>. DOI: 10.3390/cells10020208.
- [3] 黄丽洁, 谢长青, 林晓为, 等. 长期传代人脐带间充质干细胞的特性及功能[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2023, 30(6): 482-488. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.06.004.
- [4] KUDLOVA N, DE SANCTIS J B, HAJDUCH M. Cellular senescence: molecular targets, biomarkers, and senolytic drugs [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(8): 4168[2024-10-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35456986/>. DOI:10.3390/ijms23084168.
- [5] HUANG W J, HICKSON L J, EIRIN A, *et al.* Cellular senescence: the good, the bad and the unknown[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2022, 18(10): 611-627. DOI:10.1038/s41581-022-00601-z.
- [6] PAPASPYROPOULOS A, HAZAPIS O, ALTULEA A, *et al.* Decoding of translation-regulating entities reveals heterogeneous translation deficiency patterns in cellular senescence[J/OL]. *Aging Cell*, 2023, 22(9): e13893[2024-10-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37547972/>. DOI:10.1111/ace1.13893.
- [7] MA L, YU J, FU Y D, *et al.* The dual role of cellular senescence in human tumor progression and therapy[J/OL]. *MedComm*, 2024, 5(9): e695[2024-10-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39161800/>. DOI: 10.1002/mco2.695.
- [8] WANG L Q, LANKHORST L, BERNARDS R. Exploiting senescence for the treatment of cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2022, 22(6): 340-355. DOI:10.1038/s41568-022-00450-9.
- [9] HOSEA R, HILLARY S, NAQVI S, *et al.* The two sides of chromosomal instability: drivers and brakes in cancer[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 75[2024-10-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38553459/>. DOI:10.1038/s41392-024-01767-7.
- [10] DEMARIA M, O' LEARY M N, CHANG J H, *et al.* Cellular senescence promotes adverse effects of chemotherapy and cancer relapse[J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(2): 165-176. DOI:10.1158/2159-8290.CD-16-0241.
- [11] STURMLECHNER I, ZHANG C, SINE C C, *et al.* p21 produces a bioactive secretome that places stressed cells under immunosurveillance[J/OL]. *Science*, 2021, 374(6567): eabb3420[2024-10-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34709885/>. DOI: 10.1126/science.abb3420.
- [12] MIJIT M, CARACCIOLO V, MELILLO A, *et al.* Role of p53 in the regulation of cellular senescence[J/OL]. *Biomolecules*, 2020, 10(3): 420[2024-10-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32182711/>. DOI: 10.3390/biom10030420.
- [13] HWANG H J, LEE Y R, KANG D, *et al.* Endothelial cells under therapy-induced senescence secrete CXCL11, which increases aggressiveness of breast cancer cells[J]. *Cancer Lett*, 2020, 490: 100-110. DOI:10.1016/j.canlet.2020.06.019.
- [14] GLAVIANO A, LAU H S, CARTER L M, *et al.* Harnessing the tumor microenvironment: targeted cancer therapies through modulation of epithelial-mesenchymal transition[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2025, 18(1): 6[2025-03-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39806516/>. DOI:10.1186/s13045-024-01634-6.
- [15] MUÑOZ D P, YANNONE S M, DAEMEN A, *et al.* Targetable mechanisms driving immunoevasion of persistent senescent cells link chemotherapy-resistant cancer to aging[J/OL]. *JCI Insight*, 2019, 5(14): e124716[2024-10-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31184599/>. DOI:10.1172/jci.insight.124716.
- [16] SALEH T, TYUTYUNYK-MASSEY L, GEWIRTZ D A. Tumor cell escape from therapy-induced senescence as a model of disease recurrence after dormancy[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(6): 1044-1046. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-18-3437.
- [17] ZAMPETIDIS C P, GALANOS P, ANGELOPOULOU A, *et al.* A recurrent chromosomal inversion suffices for driving escape from oncogene-induced senescence via subTAD reorganization[J]. *Mol Cell*, 2021, 81(23): 4907-4923.e8. DOI:10.1016/j.molcel.2021.10.017.
- [18] SALEH T, GEWIRTZ D A. Considering therapy-induced senescence as a mechanism of tumour dormancy contributing to disease recurrence [J]. *Br J Cancer*, 2022, 126(10): 1363-1365. DOI:10.1038/s41416-022-01787-6.
- [19] BOUSSET L, GIL J. Targeting senescence as an anticancer therapy [J]. *Mol Oncol*, 2022, 16(21): 3855-3880. DOI: 10.1002/1878-0261.13312.
- [20] SU L L, DONG Y P, WANG Y Y, *et al.* Potential role of senescent macrophages in radiation-induced pulmonary fibrosis[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(6): 527[2024-10-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34023858/>. DOI:10.1038/s41419-021-03811-8.
- [21] BOJKO A, CZARNECKA-HEROK J, CHARZYNSKA A, *et al.* Diversity of the senescence phenotype of cancer cells treated with chemotherapeutic agents[J/OL]. *Cells*, 2019, 8(12): 1501[2024-10-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31771226/>. DOI: 10.3390/cells8121501.
- [22] PHAM A M, ORTIZ L E, LUKACHER A E, *et al.* Merkel cell polyomavirus large T antigen induces cellular senescence for host growth arrest and viral genome persistence through its unique domain[J/OL]. *Cells*, 2023, 12(3): 380[2024-10-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36766726/>. DOI:10.3390/cells12030380.
- [23] ROBERSON R S, KUSSICK S J, VALLIERES E, *et al.* Escape from therapy-induced accelerated cellular senescence in p53-null lung cancer cells and in human lung cancers[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(7): 2795-2803. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-04-1270.
- [24] PATEL N H, SOHAL S S, MANJILI M H, *et al.* The roles of autophagy and senescence in the tumor cell response to radiation[J]. *Radiat Res*, 2020, 194(2): 103-115. DOI:10.1667/RADE-20-00009.
- [25] ALHADDAD L, OSIPOV A N, LEONOV S. FLASH radiotherapy: benefits, mechanisms, and obstacles to its clinical application [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(23): 12506[2024-10-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39684218/>. DOI:10.3390/ijms252312506.
- [26] CHAN C Y, YUEN V W, CHIU D K, *et al.* Polo-like kinase 4 inhibitor CFI-400945 suppresses liver cancer through cell cycle perturbation and eliciting antitumor immunity[J]. *Hepatology*, 2023, 77(3): 729-744. DOI:10.1002/hep.32461.
- [27] AMATORI S, BAGALONI I, VITI D, *et al.* Premature senescence

- induced by DNA demethylating agent (Decitabine) as therapeutic option for malignant pleural mesothelioma[J]. *Lung Cancer*, 2011, 71(1): 113-115. DOI:10.1016/j.lungcan.2010.10.016.
- [28] FLEURY H, MALAQUIN N, TU V, *et al.* Exploiting interconnected synthetic lethal interactions between PARP inhibition and cancer cell reversible senescence[J/OL]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 2556[2024-10-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31186408/>. DOI: 10.1038/s41467-019-10460-1.
- [29] CARPENTER V, SALEH T, MIN LEE S, *et al.* Androgen-deprivation induced senescence in prostate cancer cells is permissive for the development of castration-resistance but susceptible to senolytic therapy[J/OL]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 193: 114765[2024-10-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34536356/>. DOI:10.1016/j.bcp.2021.114765.
- [30] HARTMAN M L, SZTILLER-SIKORSKA M, CZYZ M. Whole-exome sequencing reveals novel genetic variants associated with diverse phenotypes of melanoma cells[J]. *Mol Carcinog*, 2019, 58(4): 588-602. DOI:10.1002/mc.22953.
- [31] L' HÔTE V, MANN C, THURET J Y. From the divergence of senescent cell fates to mechanisms and selectivity of senolytic drugs[J/OL]. *Open Biol*, 2022, 12(9): 220171[2024-10-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36128715/>. DOI:10.1098/rsob.220171.
- [32] ZHANG L, PITCHER L E, PRAHALAD V, *et al.* Targeting cellular senescence with senotherapeutics: senolytics and senomorphics[J]. *FEBS J*, 2023, 290(5): 1362-1383. DOI:10.1111/febs.16350.
- [33] JOCHEMS F, THIJSEN B, DE CONTI G, *et al.* The Cancer SENESCopedia: a delineation of cancer cell senescence[J/OL]. *Cell Rep*, 2021, 36(4): 109441[2024-10-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34320349/>. DOI:10.1016/j.celrep.2021.109441.
- [34] NUNKOO V S, CRISTIAN A, JURCAU A, *et al.* The quest for eternal youth: hallmarks of aging and rejuvenating therapeutic strategies[J/OL]. *Biomedicine*, 2024, 12(11): 2540[2024-10-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39595108/>. DOI:10.3390/biomedicine12112540.
- [35] DE KEIZER P L J, PACKER L M, SZYPOWSKA A A, *et al.* Activation of forkhead box O transcription factors by oncogenic BRAF promotes p21cip1-dependent senescence[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(21): 8526-8536. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-10-1563.
- [36] GUERRERO A, HERRANZ N, SUN B, *et al.* Cardiac glycosides are broad-spectrum senolytics[J]. *Nat Metab*, 2019, 1(11): 1074-1088. DOI:10.1038/s42255-019-0122-z.
- [37] TRIANA-MARTÍNEZ F, PICALLOS-RABINA P, DA SILVA-ÁLVAREZ S, *et al.* Identification and characterization of cardiac glycosides as senolytic compounds[J/OL]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 4731[2024-10-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31636264/>. DOI: 10.1038/s41467-019-12888-x.
- [38] POBLOCKA M, BASSEY A L, SMITH V M, *et al.* Targeted clearance of senescent cells using an antibody-drug conjugate against a specific membrane marker[J/OL]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 20358[2024-10-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34645909/>. DOI:10.1038/s41598-021-99852-2.
- [39] AMOR C, FEUCHT J, LEIBOLD J, *et al.* Senolytic CAR T cells reverse senescence-associated pathologies[J]. *Nature*, 2020, 583(7814): 127-132. DOI:10.1038/s41586-020-2403-9.
- [40] TE POELE R H, OKOROKOV A L, JARDINE L, *et al.* DNA damage is able to induce senescence in tumor cells *in vitro* and *in vivo*[J]. *Cancer Res*, 2002, 62(6): 1876-1883.
- [41] WANG L Q, LEITE DE OLIVEIRA R, WANG C, *et al.* High-throughput functional genetic and compound screens identify targets for senescence induction in cancer[J]. *Cell Rep*, 2017, 21(3): 773-783. DOI:10.1016/j.celrep.2017.09.085.
- [42] WANG C, VEGNA S, JIN H J, *et al.* Inducing and exploiting vulnerabilities for the treatment of liver cancer[J]. *Nature*, 2019, 574(7777): 268-272. DOI:10.1038/s41586-019-1607-3.

[收稿日期] 2024-10-18

[修回日期] 2025-03-05

[本文编辑] 党瑞山