

DOI: 10.12037/YXQY.2023.10-04



**专家简介：**蔡时青，博士，中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心研究员。获得 2019 年度国家杰出青年科学基金项目资助。主要研究健康衰老的分子生物学机制和离子通道功能调控机制。作为通信作者在 *Nature*、*Molecular Cell*、*Nature Communications* 等 SCI 期刊上发表多篇论著。

## 衰老机制和衰老干预研究的近期进展和前景展望

林德颖，蔡时青（神经科学国家重点实验室 中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心，上海 200031）

**【摘要】** 健康寿命的调控机制逐渐成为衰老研究领域内最前沿的方向之一。近年来，一些新思路、新方法的出现为健康寿命调控机制研究注入了新的活力。比如，利用异种共生的方法阐明了循环系统如何影响衰老进程，为干预衰老提供了新思路；单细胞测序分析技术使科学家们能够从单细胞水平上解析组织器官、机体的衰老进程中基因表达的时空变化规律；多组学生物信息学分析技术助力了在长寿人群中与健康长寿相关的遗传元件、环境因素。这些新技术的运用为衰老研究带来了新的机遇。

**【关键词】** 异种共生；单细胞测序分析技术；多组学生物信息学分析技术

### Recent progress and future prospects on mechanisms and interventions of aging

Lin Deying, Cai Shiqing (Institute of Neuroscience and State Key Laboratory of Neuroscience, CAS Center for Excellence in Brain Science and Intelligence Technology, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China)

Corresponding author: Cai Shiqing, E-mail: sqcai@ion.ac.cn

**【Abstract】** The mechanism of health span regulation has gradually become one of the most advanced directions in the field of aging research. Recently, the emergence of new strategies and technologies has provided completely new insights into the molecular mechanism of health span. For example, the use of parabiosis methods has demonstrated how the circulatory system affects the aging process, providing new ideas for aging interventions; single-cell sequencing analysis technology enables scientists to analyze the temporal and spatial changes of gene expression in tissues, organs and organisms during aging at the single cell level; multi-omic bioinformatics analysis technology has assisted in discovering genetic elements and environmental factors related to health and longevity in the long-lived population. The application of these new technologies has brought new opportunities for aging research.

**【Keywords】** Parabiosis; Single-cell sequencing analysis technology; Multi-omic bioinformatics analysis technology

衰老是人类必将经历的生物学过程，也是包括癌症、糖尿病、心血管疾病、神经退行性疾病等在

内的众多疾病的重要风险因素。研究衰老的生物学机制，并在此基础上发展干预衰老的有效手段，将

帮助我们阻碍这些疾病的发生发展。早在20世纪30年代，科学家们就发现限制热量摄入能够延长大鼠寿命。此后，在线虫、果蝇、小鼠以及猕猴等多种模式动物上的实验都验证了这一结果。这表明衰老过程虽不可逆转，但可以被干预。

最近几十年，科学家们在分子层面上发现并解析了多条保守的、参与寿命调控的信号通路，例如胰岛素/胰岛素样生长因子信号通路，Sirtuins蛋白家族和雷帕霉素靶蛋白信号通路等<sup>[1]</sup>。它们可以通过改善老年动物的代谢状况、细胞线粒体功能、压力抵抗水平，减少氧化损伤，清除细胞内分子代谢废物等途径来影响衰老<sup>[2]</sup>。然而，这些信号通路往往调控多个生理过程，它们调节寿命的同时也影响了一些组织器官的正常生理功能。例如，胰岛素样生长因子信号通路是心脏、肌肉等器官组织赖以维持功能的重要通路，下调它的功能虽能延长模式动物的寿命，但同时也影响了心脏、肌肉的活力。确实，近年来发现寿命和健康寿命由不同机制调控。健康寿命的调控机制逐渐成为衰老研究领域内的最为前沿的方向之一。

最近，一些新思路、新方法的出现为衰老研究注入了新的活力（图1）。比如，利用异种共生的方法阐明了循环系统如何影响衰老进程，发现年轻小鼠的血液使老年小鼠大脑中炎症水平下调，产生更多的新生神经元，并延缓认知功能退化，而老年小鼠的血液则有相反的作用<sup>[3-4]</sup>，这些研究结果为干预衰老提供了新思路。单细胞测序分析技术使科学家们能够从单细胞水平上解析组织器官、机体的衰老进程中基因表达的时空变化规律，寻找表征生物学年龄的标志物<sup>[5-6]</sup>。更加强大的多组学生物信息学分析技术有助于在长寿人群中发现与健康长寿相关的遗传元件、环境因素<sup>[7]</sup>。然而，目前仍有一些重要的问题有待于进一步回答。比如，到底血液环境中哪些特定分子影响了整个机体的衰老仍有争议，有没有/有哪些特异的细胞亚群在健康寿命调控中起重要作用？在长寿人群中发现的因子是否真的和健康长寿存在因果关系？这些问题回答都需要结合模式动物实验进一步验证。

衰老是一个复杂的、多系统参与的过程。好的生活方式（如合理饮食、适度锻炼）可以提高老年

人各个组织器官的功能，改善健康状况。但目前饮食习惯、锻炼影响衰老进程的机制仍不清楚，缺乏生物标志物来衡量生活方式改善健康的程度，这些问题影响了生活方式在改善老年健康中的转化应用。在药物研发方面，新发现的抗衰老药物、基因靶点或信号通路可能在不同组织中发挥不同的作用，因此我们需要审慎地去开发延缓衰老的干预方法。利用精准医疗手段，特异地干预衰老进程应是未来抗衰老研究的重要方向。

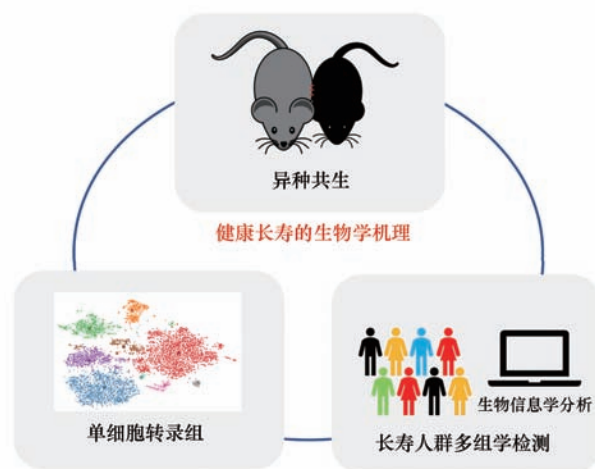


图1 新思路、新方法助力衰老研究

#### 参考文献

- [1] CAMPISI J, KAPAH P, LITHGOW GJ, et al. From discoveries in ageing research to therapeutics for healthy ageing [J]. *Nature*, 2019, 571 (7764): 183-192.
- [2] LOPEZ-OTIN C, BLASCO MA, PARTRIDGE L, et al. Hallmarks of aging: An expanding universe [J]. *Cell*, 2023, 186 (2): 243-278.
- [3] VILLEDA SA, LUO J, MOSHER KI, et al. The ageing systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function [J]. *Nature*, 2011, 477 (7362): 90-94.
- [4] VILLEDA SA, PLAMBECK KE, MIDDELDORP J, et al. Young blood reverses age-related impairments in cognitive function and synaptic plasticity in mice [J]. *Nat Med*, 2014, 20 (6): 659-663.
- [5] TABULA MURIS CONSORTIUM. A single-cell transcriptomic atlas characterizes ageing tissues in the mouse [J]. *Nature*, 2020, 583 (6): 590-595.
- [6] WANG S, ZHENG Y, LI J, et al. Single-cell transcriptomic atlas of primate ovarian aging [J]. *Cell*, 2020, 180 (3): 585-600. e519.
- [7] WANG HT, ZHAO L, YANG LQ, et al. Scrutiny of genome-wide somatic mutation profiles in centenarians identifies the key genomic regions for human longevity [J]. *Aging Cell*, 2023, 3: e13916.

收稿日期：2023-07-26

本文编辑：高超 潘麒麟