·综述·

造血干细胞衰老的分子机制与干预策略

武文[1] 周振宇[2]

【摘要】 造血干细胞（HSCs）衰老是细胞内在衰老程序与造血微环境改变共同作用的结果，其特征表现为自我更新能力衰退、髓系分化偏向、归巢定植缺陷及克隆多样性降低等，HSCs功能减退增加恶性血液病及多种衰老相关疾病发病风险。单细胞转录组测序、表观遗传学图谱与基因编辑技术从基因损伤、表观遗传学改变及造血微环境变化等方面系统阐释HSCs衰老的核心机制，同时提出多种HSCs年轻化策略。本文系统综述HSCs衰老研究进展，明确HSCs衰老的关键调控点与干预靶点，旨在为延缓HSCs衰老及治疗相关疾病提供理论依据。

【关键词】 造血干细胞； 衰老； 分子机制

Molecular mechanisms and interventional strategies of hematopoietic stem cell aging

Wu Wen[1], Zhou Zhenyu[2]. [1]Department of Transfusion Medicine, [2]Department of Orthopedics, the 960th Hospital of the PLA Joint Logistics Support Force, Jinan 250031, China
Corresponding author: Zhou Zhenyu, Email:90guke@163.com

【Abstract】 The aging of hematopoietic stem cells（HSCs）is the result of the combined effects of intrinsic cellular senescence programs and changes in the hematopoietic microenvironment, which is characterized by diminished self-renewal capacity, myeloid differentiation bias, homing and colonization defects, and the reduction of clonal diversity, etc. These functional declines significantly increase the risk of malignant blood disorders and various aging-related diseases. The application of technologies such as single-cell RNA sequencing, epigenomic mapping, and gene editing has not only elucidated the core mechanisms of HSCs aging such as gene damage, epigenetic alterations and changes in the hematopoietic microenvironment, but also led to the proposal of multiple strategies for HSCs rejuvenation. This review systematically summarizes recent advances in HSCs aging research, aiming to identify key regulatory nodes and potential intervention targets, providing a solid theoretical foundation and technical prospects for the prevention and treatment of related aging diseases.

【Key words】 Hematopoietic stem cells; Aging; Molecular mechanisms

造血干细胞（hematopoietic stem cells，HSCs）具有自我更新、多向分化及重建长期造血的潜能，在维持机体正常造血功能、满足免疫防御等生理需求中发挥关键作用，但伴随着机体衰老，HSCs逐渐失去维持整个造血功能的能力[1]。HSCs衰老具体表现为自我更新能力下降[2]、归巢能力受损[3]、髓系分化偏向[4]及重建功能缺陷等[5]。HSCs衰老是血液系统衰老的核心特征，克隆性造血（clonal hematopoiesis，CH）增加骨髓增生异常综合征、急性髓系白血病等恶性血液疾病的发病风险[6]；同时也是多种衰老相关疾病的重要诱因：（1）HSCs衰老引发贫血、血小板功能异常从而加剧老年人心血管疾病的发生[7]；（2）HSCs衰老通过减少免疫细胞生成、降低免疫监视能力，加速免疫衰老，对肿瘤细胞的清除能力减弱[8]；（3）衰老HSCs及其子代细胞分泌的促炎因子引起全身性炎症反应造成多器官损伤[9]。本文对HSCs衰老的表现与特征、分子机制、生态位调节及干预措施几个方面进行综述为延缓HSCs衰老及治疗相关疾病提供理论依据。

1 HSCs衰老的表现

1.1 克隆性与分布改变

1.1.1 克隆性改变

小鼠单细胞移植实验表明，老年小鼠的HSCs再生能力下降，每个衰老的干细胞产生所有类型血细胞的能力不如年轻干细胞，且在产生髓系和淋巴系细胞的平衡性上也更差[10]。2022年研究发现年轻个体的造血由大量多克隆HSCs共同维持，确保造血功能稳定，但随年龄增长，克隆多样性逐渐降低，尤其在70岁左右，造血功能主要集中到10～20个优势克隆上，形成寡克隆造血格局，且这些少数优势克隆可产生30％～60％外周血细胞[11]。这种CH现象本质

DOI：10.3877/cma.j.issn.2095-1221.2026.01.005
基金项目：济南市临床医学科技创新计划（202225066）
作者单位：250031 济南，中国人民解放军联勤保障部队第九六〇医院输血医学科[1]，骨科[2]
通信作者：周振宇，Email：90guke@163.com

是机体应对 HSCs 整体功能衰退、维持基本造血的一种适应性改变，但携带驱动基因突变的 CH 可能偏离代偿本质，成为恶性血液疾病的前驱事件，当优势克隆产生外周血细胞的比例 ≥ 10 % 时，骨髓增生异常综合征和急性髓系白血病等恶性血液疾病的发病风险开始升高；比例≥ 20 % 时风险较克隆比例 < 10 % 者增加 2.3 ~ 3.1 倍；比例≥ 30 % 时需纳入临床监测队列，其恶性转化风险可达普通人群的 5 ~ 8 倍 [12]。

1.1.2　空间分布改变

衰老的 HSCs 会发生显著的空间分布改变，即它们从骨髓中传统的生态位迁移和重新分布。HSCs 逐渐从骨内膜区域向中央骨髓区域或血管周围区域迁移，这种改变被认为是 HSCs 功能衰退的关键原因之一 [13]。通过高级显微成像技术对老年小鼠骨髓的分析发现，原本富集在骨内膜区域的谱系阴性（Lin^-）、c-Kit^+、Sca-1^+ 的干细胞和祖细胞群体，整体上向骨髓腔中央的血管区域移动 [14]，这种迁移现象与微环境信号失调及 HSCs 自身应答特性改变密切相关。

1.2　功能改变

1.2.1　自我更新能力下降

自我更新是 HSCs 维持自身数量稳定的关键，衰老的 HSCs 生成所有下游血细胞的速度减缓，难以满足机体对血细胞持续更新的需求。HSCs 移植是评估 HSCs 功能和潜力的一种常规且有效的方法。Dykstra 等 [3] 进行 2 次移植实验发现，老年 HSCs 细胞周期活性总体下降，老年 HSCs 比年轻的 HSCs 经历的细胞分裂次数更少，产生的子代克隆体积更小、存活时间更短，长期重建造血的能力下降。年轻 HSCs 在连续移植中可维持多代造血重建，而老年 HSCs 在第 2 次移植后即出现明显的造血功能衰退，表明其自我更新潜能随年龄增长而实质性衰减。

1.2.2　分化偏向

分化偏向是衰老最显著的特征之一。年轻的 HSCs 能够平衡地分化为髓系细胞和淋系细胞，而衰老的 HSCs 则表现出强烈的髓系分化偏倚，在移植实验中，老年 HSCs 移植后产生的粒细胞、单核细胞和血小板比例升高，而 T、B 细胞功能等淋巴系细胞数量减少，导致外周血中淋巴系 / 髓系细胞比值下降。这一分化偏倚导致老年人对疫苗反应差、更容易发生感染，同时增加髓系恶性肿瘤的风险。小鼠模型中发现，Clusterin 阳性造血干细胞（Clu+ HSCs）是衰老造血系统中的关键功能缺陷亚群，其比例随衰老升高，功能特性匹配衰老 HSCs 表型 [15]。

1.2.3　细胞周期和静息状态改变

HSCs 衰老的另一特征表现为功能性静息状态的打破和细胞周期调控的失衡，两者相互关联共同导致 HSCs 数量、质量和功能的下降。年轻小鼠 HSCs 中约 90 % ~ 95 % 处于 G0 期，人类年轻 HSCs 的 G0 期比例约为 70 % ~ 85 %，这种静息状态是机体保护 HSCs 免受 DNA 损伤和耗竭的关键机制，而衰老的 HSCs 表现出更高的增殖活性，老年 HSCs 中 G0 期细胞比例异常，频繁进入细胞周期 [16]。

1.2.4　归巢与植入能力衰退

归巢与植入能力衰退是衰老 HSCs 的重要功能缺陷，主要源于趋化功能异常、黏附功能受损及自身结构损伤。向同基因小鼠体内输注年轻或年老骨髓细胞的实验发现，老年骨髓中 HSCs 的归巢效率较年轻 HSCs 低 75 % [17]。在趋化功能方面，衰老 HSCs 表面 CXC 趋化因子受体 4 的表达量降低或功能异常，使其对骨髓微环境中基质细胞衍生因子 -1α 的趋化信号敏感性下降，定向迁移能力减弱 [18]；在黏附功能方面，衰老 HSCs 表面整合素 VLA-4 的活化能力衰退，导致其与血管内皮细胞的初始黏附作用减弱，跨内皮迁移过程受阻 [19]；衰老 HSCs 表面参与细胞定植的关键分子 CD44 表达降低，与骨髓基质细胞的黏附能力下降，最终导致移植后骨髓定植效率下降 [20]。炎症相关趋化因子主要受体 CCR5 在衰老个体的骨髓微环境中表达升高也会对归巢过程产生不利影响 [21]。

2　HSCs 衰老的机制

2.1　基因组不稳定性增加

2.1.1　端粒缩短

端粒作为细胞衰老的重要调控因子，在人群纵向研究中显示其长度随着细胞反复分裂而逐渐缩短 [22]。在 HSCs 衰老过程中，衰老 HSCs 因增殖更活跃且端粒酶活性不足，端粒长度缩短，最终触发细胞衰老或凋亡 [23]。端粒过短暴露染色体黏性末端，使其被细胞内的 DNA ATM/ATR 激酶错误识别为双链 DNA 断裂（DSB），激活 DNA 损伤应答信号。

2.1.2　DNA 损伤积累

衰老 HSCs 中 DNA 损伤累积显著，尤其是双链断裂标记物 γ-H2AX 数量随年龄增长而增加，较年轻 HSCs 水平升高 2 ~ 3 倍。损伤主要包含 3 个方面原因：第一，DNA 修复通路减弱，核苷酸切除修复、非同源末端连接功能减弱，关键修复基因 Xab2、Rad52、Ku70 表达下调等 [24-25]；第二，复制应激导致 DNA 损伤，HSCs 中编码 MCM4 和 MCM6 的基因随着年龄增长表达降低，导致 MCM 蛋白复合体功能异常，DNA 复制停滞，引发复制应激进而导致 DNA 损伤 [26]；长期存在的细胞损伤与 rDNA 基因的低表达相关，rDNA 复制困难，也容易出现复制应激导致 DNA 损伤；第三，活性氧（reactive oxygen species，ROS）不断积累致 DNA 损伤，衰老 HSCs 内存在 ROS 累积的异质性，增殖活跃的衰老 HSCs 内线粒体产生的 ROS 大量累积，而静止态衰老 HSCs 的 ROS 水平可能相对稳定；同时衰老 HSCs 的自噬水平受损，无法有效清除过量 ROS，进一步加重细胞骨架结构及迁移相关蛋白的功能损伤，影响其抑制迁移功能 [27]。

2.2　关键信号通路改变

HSCs 衰老并非单一因素驱动，而是基因组不稳定与骨髓微环境重塑相互作用的结果。关键信号通路的异常通过感知微环境信号、调控细胞内代谢平衡、维持静息态及干性保留等关键过程，从不同维度参与 HSCs 衰老的调控，且通路间并非孤立运作，而是通过交叉对话形成复杂调控网络，

共同介导 HSCs 衰老表型。以下列举 5 条核心信号通路，分别聚焦炎症放大、自噬调控、静息态平衡及干性维持等关键环节，系统揭示 HSCs 衰老的分子机制：

2.2.1 JAK/STAT 通路

骨髓微环境的细胞因子与 HSCs 表面受体结合后激活偶联的 JAK 激酶，进而激活下游 STAT3，STAT3 不仅直接抑制 HSCs 自我更新相关基因 Hoxb4 的表达，还诱导 HSCs 分泌白细胞介素 6（interleukin，IL-6）、CXCL1 等炎症因子，加剧骨髓微环境的炎症状态，形成恶性循环，损害 HSCs 功能[28]。

2.2.2 NF-κB 通路

老年个体中，HSCs 自身或周围微环境的炎症因子分泌增加，持续激活 NF-κB 通路，上调促凋亡基因表达并诱导衰老相关分泌表型，导致干细胞凋亡增加、增殖停滞[29]。

2.2.3 PI3K/AKT/mTOR 通路

随着年龄增长或氧化应激累积，PI3K/Akt/mTOR 通路持续激活，导致下游底物磷酸化增强，抑制 Beclin-1 表达、促进 mTOR 与 ULK1 结合进而抑制自噬通路，引发损伤蛋白和受损线粒体堆积，加速 HSCs 衰老[30]。

2.2.4 TGF-β/Smad 通路

微环境中的 TGF-β 是维持 HSCs 静息态的关键因子，通过 Smad2/3/4 复合物传递信号以抑制 HSCs 增殖；而衰老骨髓微环境中 TGF-β 分泌减少或 HSCs 对其敏感性下降，破坏 HSCs 静息态，导致过度增殖和自我更新能力耗竭[31]。

2.2.5 Wnt/β-catenin 通路

老年 HSCs 中 Wnt 配体分泌减少或 β-catenin 降解复合体活性增强，导致 β-catenin 核定位减少，下游干性基因表达下调，增殖能力下降[32]。

2.3 表观遗传改变

基因组层面的结构与功能异常作为上游信号诱发表观遗传修饰模式发生定向且持续性的重塑，同时表观遗传的改变又会反向调控基因组相关基因的表达效率，加剧 DNA 修复缺陷、端粒维护障碍等问题，进一步加剧 HSCs 衰老。

2.3.1 DNA 甲基化

HSCs 衰老过程中，DNA 甲基化模式发生显著且动态的改变，这些改变并非随机发生，而是通过靶向调控 HSCs 自我更新、分化平衡及应激耐受相关基因，直接参与 HSCs 衰老的启动与进展[33-34]。*p16INK4a* 启动子甲基化水平与 HSCs 的衰老程度呈负相关，通过检测该位点的甲基化程度，可精准判断 HSCs 的衰老状态[35]；*ELOVL2* 的甲基化水平组合，可预测 HSCs 的长期造血能力[36]。

2.3.2 组蛋白修饰

组蛋白修饰的作用位点主要集中在组蛋白的 N 端尾部，可形成甲基化、乙酰化、磷酸化和泛素化等多种修饰类型。不同类型的修饰并非孤立存在，主要通过两种关键机制调控靶基因表达影响 HSCs 表型，即通过招募转录激活因子或抑制因子直接调控基因的转录起始与延伸，以及通过修饰本身改变染色质的压缩程度。组蛋白乙酰化通常使染色质结构松散，增强转录因子对 DNA 的结合能力，而特定位点的甲基化可能导致染色质致密化抑制基因表达。组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸乙酰化（H3K27ac）、组蛋白 H3 第 4 位赖氨酸单甲基化（H3K4me1）是参与 HSCs 衰老调控的关键组蛋白修饰，二者通过重塑染色质开放状态、调控衰老相关基因的转录活性，影响 HSCs 干性维持及微环境适应能力。研究显示，组蛋白去乙酰化酶 3（HDAC3）活性升高，去除 H4 赖氨酸 77（H4K77ac）的乙酰化，导致干性基因表达受抑制，HSCs 功能减退[37]。

2.3.3 RNA 分子化学修饰

m6A、m5C、Ψ 修饰等 RNA 修饰与 HSCs 衰老密切相关，年轻 HSCs 中 m6A 修饰通过调控干性基因 mRNA 稳定性维持静息态、tRNA-m5C 修饰提升蛋白质翻译保真度。衰老 HSCs 中 m6A 甲基转移酶 METTL3 表达降低致干性基因 mRNA m6A 修饰减少，进而影响 mRNA 稳定性或翻译效率削弱干性维持，tRNA-m5C 修饰减少引发蛋白质稳态失衡、mRNA-m5C 修饰增加加剧骨髓慢性炎症、SOD2 mRNA Ψ 修饰减少致 ROS 清除能力下降及 DNA 损伤，共同推动 HSCs 衰老[38]。老化 HSCs 中 R-Loop 增加，特别是与 γH2AX 和复制蛋白 A（RPA）共定位，并与细胞核中的 RNA 驻留相关，R-Loop 的靶向诱导损害 HSCs 的功能[39]。非编码 RNA 是 HSCs 衰老调控网络的关键组成部分，其中 miRNA[40-41]、lncRNA[42]、circRNA[43] 通过靶向衰老相关通路的关键分子，直接或间接影响 HSCs 的自我更新、凋亡、氧化应激及干性维持。

3 微环境影响 HSCs 衰老表现

造血微环境主要包括骨髓基质微环境、血管微环境及免疫微环境，这些组分的功能异常直接或间接加速 HSCs 衰老[44-45]。在骨髓基质微环境中，衰老的间充质干细胞（mesenchymal stem cells，MSCs）因表观遗传紊乱和线粒体功能障碍，分化偏向脂肪细胞方向，导致骨髓内脂肪组织堆积，其分泌的脂肪因子抑制 HSCs 自我更新；同时，衰老 MSCs 还通过分泌 IL-33 调控免疫微环境，诱导 2 型固有淋巴细胞（type 2 innate lymphoid cell，ILC2）分泌髓系分化因子，使 HSCs 出现髓系分化偏斜，且自我更新能力在衰老过程中进一步下降[46]。此外，衰老 MSCs 外泌体中 miR-34a、let-7b 等非编码 RNA 含量改变，进入 HSCs 后靶向调控 *SIRT1*、*Bcl-2* 等基因，加速 HSCs 衰老。此外，来自骨髓脂肪细胞的脂肪酸组成和乳酸信号传导的变化可能损害 HSCs 功能[47]。上述基质微环境与免疫微环境的异常改变，叠加血管微环境、神经成分的衰老相关变化，共同导致老年人免疫韧性下降。另有研究表明，与年龄相关的巨核细胞生态位损耗和相关的血小板因子 4（platelet factor 4，PF4）下调是 HSCs 衰老的核心机制。PF4 补充剂通过结合 HSCs 表面的 CXC 趋化因子受体 3 等受体，调控下游信号通路，可使老年 HSCs 重获活力；同时其与低密度脂蛋白受体相互作用可能间接参与微环境稳态调控[48]。

4　年轻化策略

根据 HSCs 衰老机制，通过逆转基因组不稳定性、修复表观遗传紊乱、优化微环境稳态等途径，恢复 HSCs 的自我更新、分化平衡及应激耐受能力，以制定 HSCs 年轻化策略：

4.1　靶向清除衰老细胞

达沙替尼（Dasatinib）联用槲皮素（Quercetin）是近几年发现的具有抗衰老作用的 Senolytics 类化合物。动物实验表明，该组合可使老年小鼠 HSCs 的端粒长度部分恢复，γ-H2AX 阳性细胞比例降低 30 % 以上，HSCs 体外集落形成能力提升 2 倍，且全身性炎症因子水平下调 [49]。研究发现 D+Q 通过清除衰老细胞，降低全身炎症因子水平，解除炎症对 DNA 修复通路的抑制，为修复基因表达创造有利环境 [50]。

4.2　重塑与修复骨髓微环境

首先，可通过清除衰老的 MSCs 或使用过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 抑制剂减少骨髓脂肪堆积 [51]，恢复成骨 / 成脂平衡，增强对 HSCs 的锚定和支持，修复骨髓基质微环境 [52]；其次，可通过增强巨噬细胞的吞噬功能或恢复调节性 T 细胞的功能，有效清除衰老细胞和炎症介质，调控血管与免疫微环境 [53]；最后，补充益生菌或膳食纤维，调节肠道菌群组成，一方面降低内毒素入血引发的全身性炎症，减少骨髓炎症微环境对 HSCs 表观遗传的干扰 [54]；另一方面，肠道菌群代谢产生的短链脂肪酸等产物可直接调控 HSCs 的 DNA 甲基化或组蛋白修饰，改善 HSCs 功能 [55]。

4.3　分子靶向治疗

通过 mTOR 通路抑制剂 [56]、NF-κB 炎症通路抑制剂 [57] 抑制异常激活的衰老信号通路，或通过 NRF2 通路激活剂激活保护性通路，实现精准干预 [58]。

4.4　代谢干预及表观遗传重编程

通过补充烟酰胺单核苷酸提升细胞内 NAD^+ 水平，改善线粒体代谢稳态，激活 SIRTUIN 家族去乙酰化酶活性，进而增强 HSCs 的再生能力 [59]。另外，一些表观遗传学药物，如低剂量的 DNA 甲基转移酶抑制剂或组蛋白去乙酰化酶抑制剂，能够逆转衰老相关基因的异常沉默或异常激活，恢复其正常的基因表达程序 [60]。

4.5　细胞替代与基因治疗

当HSCs的损伤累积到一定程度、无法通过药物逆转时，最彻底的策略就是直接替换整个造血系统。异体 HSCs 移植通过输注年轻健康的供体 HSCs，在受体骨髓中建立供体来源的造血克隆，实现造血功能重建 [61]；自体基因矫正后的 HSCs 移植则通过修复自身衰老 HSCs 的基因缺陷 [62]，回输后恢复其正常造血功能，二者是目前实现 HSCs 年轻化的有效手段 [63-64]。

总之，HSCs 的年轻化策略是一个从外部环境到内在核心再到根本替换的递进式、协同性系统工程。清除衰老细胞与修复骨髓微环境为 HSCs 再生创造有利条件；靶向关键通路与重塑代谢表观遗传直接纠正其内部的功能失调；而细胞替代与基因治疗是当前无法逆转损伤时的最终方案。这些策略并非孤立，而是相辅相成，最有效的策略是基于个体衰老主导机制，将多种手段进行有机结合的综合性干预。

5　总结与展望

尽管 HSCs 衰老研究在机制解析与干预策略上取得显著进展，但仍存在诸多挑战。未来应着力研究 HSCs 衰老的异质性机制，明确不同功能亚群在衰老过程中的动态变化及其病理关联，同时突破表观遗传重塑的可逆性调控，开发精准安全的表观遗传干预策略。通过多学科交叉融合最终实现造血系统衰老的精准预警与有效干预，为防治衰老相关疾病提供新路径。

参　考　文　献

1　Li X, Wang J, Hu L, et al. How age affects human hematopoietic stem and progenitor cells and the strategies to mitigate aging[J]. Exp Hematol, 2025, 143:104711.

2　Kasbekar M, Mitchell CA, Proven MA, et al. Hematopoietic stem cells through the ages: a lifetime of adaptation to organismal demands[J]. Cell Stem Cell, 2023, 30(11):1403-1420.

3　Dykstra B, Olthof S, Schreuder J, et al. Clonal analysis reveals multiple functional defects of aged murine hematopoietic stem cells[J]. J Exp Med, 2011, 208 (13):2691-2703.

4　Nogalska A, Eerdeng J, Akre S, et al. Age-associated imbalance in immune cell regeneration varies across individuals and arises from a distinct subset of stem cells[J]. Cell Mol Immunol, 2024, 21(12):1459-1473.

5　Singh A, Chia JJ, Rao DS, et al. Population dynamics modeling reveals that myeloid bias involves both HSC differentiation and progenitor proliferation biases[J]. Blood, 2025, 145(12):1293-1308.

6　Zhang C, Hao T, Bortoluzzi A, et al. Sex-dependent differences in hematopoietic stem cell aging and leukemogenic potential[J]. Oncogene, 2025, 44(2):64-78.

7　Rettkowski J, Romero-Mulero MC, Singh I, et al. Modulation of bone marrow haematopoietic stem cell activity as a therapeutic strategy after myocardial infarction: a preclinical study[J]. Nat Cell Biol, 2025, 27(4):591-604.

8　Shevyrev D, Tereshchenko V, Berezina TN, et al. Hematopoietic stem cells and the immune system in development and aging[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(6):5862.

9　Zarro PR, De Felice S, Sabbieti MG, et al. The inflamed bone marrow scenery amongst the symplegades of ageing and diseases[J]. Adv Exp Med Biol, 2025, 1488:203-236.

10　Dykstra B, de Haan G. Hematopoietic stem cell aging and self-renewal[J]. Cell Tissue Res, 2008, 331 (1):91-101.

11　Mitchell E, Chapman MS, Williams N, et al. Clonal dynamics of haematopoiesis across the human lifespan[J]. Nature, 2022, 606(7913):343-350.

12　Chiba S. Recent progress in clonal hematopoiesis: expanding the concept[J]. Int J Hematol, 2025, 122(3):315-317.

13　Gao X, Zhang J, Tamplin OJ. The aging hematopoietic stem cell niche: a mini review[J]. Front Hematol, 2025, 4:1525132.

14　Köhler A, Schmithorst V, Filippi M-D, et al. Altered cellular dynamics and endosteal location of aged early hematopoietic progenitor cells revealed by time-lapse intravital imaging in long bones[J]. Blood, 2009, 114 (2):290-298.

15　Koide S, Oshima M, Kamiya T, et al. Tracking clusterin expression in hematopoietic stem cells reveals their heterogeneous composition across the life span[J]. Blood, 2025, 146(1):62-75.

16　Wilson A, Laurenti E, Oser G, et al. Hematopoietic stem cells

reversibly switch from dormancy to self-renewal during homeostasis and repair[J]. Cell, 2008, 135 (6):1118-1129.
17 Liang Y, Zant GV, Szilvassy SJ. Effects of aging on the homing and engraftment of murine hematopoietic stem and progenitor cells[J]. Blood, 2005, 106 (4):1479-1487.
18 Singh P, Kacena MA, Orschell CM, et al. Aging-related reduced expression of CXCR4 on bone marrow mesenchymal stromal cells contributes to hematopoietic stem and progenitor cell defects[J]. Stem Cell Rev Rep, 2020, 16(4):684-692.
19 Cancilla D, Rettig MP, Karpova D, et al. Targeting CXCR4, VLA-4, and CXCR2 for hematopoietic stem cell mobilization[J]. Blood Adv, 2024, 8(6):1379-1383.
20 Sebastian Müller, Fabien Sindikubwabo, Tatiana Cañeque, et al. CD44 regulates epigenetic plasticity by mediating iron endocytosis[J]. Nat Chem, 2020, 12(10):929-938.
21 Seyfried AN, McCabe A, Smith JN, et al. CCR5 maintains macrophages in the bone marrow and drives hematopoietic failure in a mouse model of severe aplastic anemia[J]. Leukemia, 2021, 35(11):3139-3151.
22 Hill C, Smyth L, Kilner J, et al. Telomere length measures in the Northern Ireland cohort for the longitudinal study of ageing (NICOLA) [J]. BMC Res Notes, 2025, 18(1):359.
23 Totani H, Matsumura T, Yokomori R, et al. Mitochondria-enriched hematopoietic stem cells exhibit elevated self-renewal capabilities, thriving within the context of aged bone marrow[J]. Nat Aging, 2025, 5(5):831-847.
24 Gutierrez-Rodrigues F, Groarke EM, Thongon N, et al. Clonal landscape and clinical outcomes of telomere biology disorders: somatic rescue and cancer mutations[J]. Blood, 2024,144(23):2402-2416.
25 Li N, Chen H, Wang J. et al. DNA damage and repair in the hematopoietic system[J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2022, 54(6):847-857.
26 Flach J, Bakker ST, Mohrin M, et al. Replication stress is a potent driver of functional decline in ageing haematopoietic stem cells[J]. Nature, 2014, 512(7513):198-202.
27 Shabalina IG, Edgar D, Gibanova N, et al. Enhanced ROS production in mitochondria from prematurely aging mtDNA mutator mice[J]. Biochemistry (Mosc), 2024, 89(2):279-298.
28 Grusanovic S, Danek P, Kuzmina M, et al. Chronic inflammation decreases HSC fitness by activating the druggable Jak/Stat3 signaling pathway[J]. EMBO Rep, 2023, 24(1):e54729.
29 Chia JJ, Singh A, Lin YS, et al. Distinct roles for NF-kappaB in hematopoietic stem cells and the bone marrow milieu in promoting hematopoietic aging[J]. Cell Rep, 2025, 44(9):116193.
30 Ames K, Kaur I, Shi Y, et al. Deletion of PI3-kinase promotes myelodysplasia through dysregulation of autophagy in hematopoietic stem cells[J]. Sci Adv, 2023, 9(8):eade8222.
31 Yamazaki S, Iwama A,Takayanagi S, et al. TGF-β as a candidate bone marrow niche signal to induce hematopoietic stem cell hibernation[J]. 2009, 113(6):1250-1256.
32 Yu A, Zhang Y, Zhong S, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes enhance follicular regeneration in androgenetic alopecia via activation of Wnt/beta-catenin pathway[J]. Stem Cell Res Ther, 2025, 16(1):418.
33 Meng Y, Nerlov C. Epigenetic regulation of hematopoietic stem cell fate[J]. Trends Cell Biol, 2025, 35(3):217-229.
34 Yokomizo T, Oshima M, Iwama A, et al. Epigenetics of hematopoietic stem cell aging[J]. Curr Opin Hematol, 2024, 31(4):207-216.
35 Hellmich C, Wojtowicz E, Moore JA, et al. p16INK4A-dependent senescence in the bone marrow niche drives age-related metabolic changes of hematopoietic progenitors[J]. Blood Adv, 2023, 7(2):256-268.
36 Bacalini MG, Deelen J, Pirazzini C, et al. Systemic age-associated DNA hypermethylation of elovl2 gene: *in vivo* and *in vitro* evidences of a cell replication process[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2017, 72 (8):1015-1023.
37 Chen Z, Huo D, Li L, et al. Nuclear DEK preserves hematopoietic stem cells potential via NCoR1/HDAC3-Akt1/2-mTOR axis[J]. J Exp Med, 2021, 218(5):e20201974.
38 Van der Werf I, Sneifer J, Jamieson C. RNA modifications shape hematopoietic stem cell aging: beyond the code[J]. FEBS Lett, 2024, 598(22):2774-2775.
39 Chen R, Dong Q, Zhou L, et al. Aging-declined RNA exportation impairs hematopoietic stem cells by inducing R-loop[J]. Haematologica, 2026, 110(1):245-258.
40 Ortiz GGR, Mohammadi Y, Nazari A, et al. A state-of-the-art review on the MicroRNAs roles in hematopoietic stem cell aging and longevity[J]. Cell Commun Signal, 2023, 21(1):85.
41 Luinenburg DG, de Haan G. Luinenburg DG, et al. MicroRNAs in hematopoietic stem cell aging.[J]. Mech Ageing Dev, 2020, 189: 111281.
42 Estrada-Meza C, Torres-Copado A, Loreti González-Melgoza L, et al. Recent insights into the microRNA and long non-coding RNA-mediated regulation of stem cell populations[J]. 3 Biotech, 2022, 12(10):270.
43 Wang S, Xiao F, Li J, et al. Circular RNAs involved in the regulation of the age-related pathways[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(18):10443.
44 Cain TL, Derecka M, McKinney-Freeman S. The role of the haematopoietic stem cell niche in development and ageing[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2025, 26(1):32-50.
45 Feng C, Fan H, Tie R, et al. Deciphering the evolving niche interactome of human hematopoietic stem cells from ontogeny to aging[J]. Front Mol Biosci, 2024, 11:1479605.
46 Naef P, Jaeger-Ruckstuhl CA, Schnüriger N, et al. IL-33/ST2 signaling in ILC2s drives exhaustion and myeloid skewing of HSCs in response to hematopoietic stress and aging[J]. iScience, 2025, 28(5):112378.
47 Švajger U, Milić P, Rožman PJ. Bone marrow niche aging: Are adipocytes detrimental cells in the bone marrow?[J]. Cells, 2025, 14(11):814.
48 Zhang S, Ayemoba CE, Di Staulo AM, et al. Platelet Factor 4 (PF4) regulates hematopoietic stem cell aging[J]. Blood, 2025, 146(23):2765-2778.
49 Saccon TD, Nagpal R, Yadav H, et al. Senolytic combination of dasatinib and quercetin alleviates intestinal senescence and inflammation and modulates the gut microbiome in aged mice[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2021, 76(11):1895-1905.
50 Islam MT, Tuday E, Allen S, et al. Senolytic drugs, dasatinib and quercetin, attenuate adipose tissue inflammation, and ameliorate metabolic function in old age[J]. Aging Cell, 2023, 22(2):e13767.
51 Palmer AK, Xu M, Zhu Y, et al. Targeting senescent cells alleviates obesity-induced metabolic dysfunction and maintains a healthy hematopoietic system[J]. Aging Cell, 2019, 18 (3):e12950.
52 Kandarakov O, Belyavsky A, Semenova E, et al. Bone marrow niches of hematopoietic stem and progenitor cells[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(8):4462.
53 Desdín-Micó G, Soto-Heredero G, Aranda JF, et al. T cells with dysfunctional mitochondria induce multimorbidity and premature senescence[J]. Science, 2020, 368 (6497):1371-1376.
54 Zhang D, Gao X, Li H, et al. The microbiota regulates hematopoietic stem cell fate decisions by controlling iron availability in bone marrow[J]. Cell Stem Cell, 2022, 29(2):232-247.
55 Wells C, Robertson T, Sheth P, Abraham S. How aging influences the gut-bone marrow axis and alters hematopoietic stem cell regulation[J]. Heliyon, 2024, 10(12):e32831.
56 Wu F, Chen Z, Liu J, Hou Y. The Akt-mTOR network at the interface

of hematopoietic stem cell homeostasis[J]. Exp Hematol, 2021,103:15-23.
57 Yu C, Qiu X, Tao S, et al. The impact of dietary restriction on transcriptional profiles of hematopoietic stem cells in aged female mice[J]. Biogerontology, 2025, 26(4):122-135.
58 Li Y, Wu A, Jin X, et al. DDO1002, an NRF2-KEAP1 inhibitor, improves hematopoietic stem cell aging and stress response[J]. Life Med, 2024, 3(6):lnae043.
59 Zhou Q, Zhu L, Qiu W, Liu Y, et al. Nicotinamide riboside enhances mitochondrial proteostasis and adult neurogenesis through activation of mitochondrial unfolded protein response signaling in the brain of ALS SOD1G93A mice[J]. Int J Biol Sci, 2022, 18(5):2181-2183.
60 Yanai H, McNeely T, Ayyar S, et al. DNA methylation drives hematopoietic stem cell aging phenotypes after proliferative stress[J]. Geroscience, 2025, 47(2):1873-1886.
61 Guderyon MJ, Chen C, Bhattacharjee A, et al. Mobilization-based transplantation of young-donor hematopoietic stem cells extends lifespan in mice[J]. Aging Cell, 2020, 19(3):e13110.
62 Everette KA, Newby GA, Levine RM, et al. Ex vivo prime editing of patient haematopoietic stem cells rescues sickle-cell disease phenotypes after engraftment in mice[J]. Nat Biomed Eng, 2023, 7(5):616-628.
63 Xu S, Liang D, Wang Q, et al. In vivo genome editing of human haematopoietic stem cells for treatment of blood disorders using mRNA delivery[J]. Nat Biomed Eng, 2025.
64 Milani M, Fabiano A, Perez-Rodriguez M, et al. In vivo Haemopoietic stem cell gene therapy enabled by postnatal trafficking[J]. Nature, 2025, 643(8073):1097-1106.

（收稿日期：2025-10-22）
（本文编辑：蔡晓珍）

武文,周振宇.造血干细胞衰老的分子机制与干预策略[J/OL].中华细胞与干细胞杂志(电子版),2026,16(1):39-44.

·专家讲座(视频)·

脐带血来源干细胞治疗

周芙玲教授,主任医师、二级教授、博士生导师,宝钢教育奖获得者,武汉大学中南医院血液科主任。现任中国医师协会血液科医师分会委员、湖北省女医师协会血液专委会主任委员等学术职务。入选斯坦福大学全球前2%顶尖科学家榜单,曾赴美国MD安德森癌症中心及斯坦福大学从事博士后研究,长期深耕血液肿瘤的临床诊治与基础科研,尤其在细胞免疫治疗领域成果显著。主持多项国家重大科研项目,在*Cell Stem Cell*、*Nature Communications*等顶级期刊发表高水平论文30余篇,获国家发明专利26项。

【视频简介】 脐带血干细胞治疗具有来源广泛、采集无痛无害、免疫原性低、配型要求相对宽松等显著优势。本报告系统阐述了脐带血干细胞在血液肿瘤,尤其是急性髓系白血病和再生障碍性贫血治疗中的应用进展。针对急性髓系白血病,介绍了以阿扎胞苷、阿糖胞苷为基础化疗联合脐带血输注的“微移植”新策略。该方案能有效降低肿瘤负荷、清除微小残留病灶,同时加速造血恢复,并利用脐带血特有的强效移植物抗白血病效应,且几乎不引起严重的移植物抗宿主病。临床试验表明,该方案对于老年及不适合传统移植的急性髓系白血病患者安全有效。在再生障碍性贫血治疗中,报告展示了抗胸腺细胞球蛋白联合环磷酰胺的免疫抑制治疗中,辅以脐带血输注,能缩短患者中性粒细胞、血小板和血红蛋白的恢复时间,改善疗效。

武汉大学中南医院血液科在该领域处于领先地位,已完成多例具有里程碑意义的脐带血移植,包括全球首例合并新冠肺炎的重型再生障碍性贫血脐带血移植。科室牵头成立了相关专业委员会与多中心联盟,致力于推动脐带血干细胞治疗的临床研究与技术规范化应用,为更多患者提供了新的治疗选择。

扫描二维码
观看专家讲座(视频)

周芙玲.脐带血来源干细胞治疗[J/OL].中华细胞与干细胞杂志(电子版),2026,16(1):44.

DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-1221.2026.01.009