

DOI: 10.13376/j.cblls/2019070

文章编号: 1004-0374(2019)06-0589-07

细胞衰老与2型糖尿病的相关性研究进展

党 女, 孟爱民*

(中国医学科学院医学实验动物研究所, 北京协和医学院比较医学中心, 卫生部人类疾病比较医学重点实验室, 国家中医药管理局人类疾病动物模型三级实验室, 北京 100021)

摘要: 2型糖尿病是目前公认的与衰老相关的重大疾病之一, 发病年龄多在50岁以上。细胞衰老是指细胞应激致细胞产生不可逆的永久性细胞周期停滞的状态, 是机体衰老的基础。细胞衰老与2型糖尿病的关系相当复杂, 衰老的胰岛 β 细胞在组织内累积引起 β 细胞功能障碍、脂肪细胞衰老导致脂质代谢障碍等等, 衰老的细胞还可间接通过衰老相关分泌表型使个体处于慢性低水平炎症状态, 引起2型糖尿病及其并发症; 反过来, 糖尿病的高血糖、炎症微环境及脂毒性等能够促使细胞衰老并进一步累积。细胞衰老可能既是2型糖尿病发生的原因, 又是其发展的结果。靶向细胞衰老的疗法可能为2型糖尿病提供新的治疗策略, 现就细胞衰老在2型糖尿病的发生发展中的作用研究进展做一简要综述。

关键词: 2型糖尿病; 细胞衰老; 衰老相关分泌表型

中图分类号: R587.1; Q255 **文献标志码:** A

Advancement on the relationship between cellular senescence and type 2 diabetes mellitus

DANG Nü, MENG Ai-Min*

(Institute of Laboratory Animal Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Key Laboratory of Human Disease Comparative Medicine, Key Laboratory of Human Diseases Animal Model State Administration of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100021, China)

Abstract: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is commonly considered as an aging and age-associated disease, with the majority of patients being over fifty years old. As a fundamental mechanism of aging, cellular senescence implicates in the development of type 2 diabetes. Physiological changes in diabetes, such as hyperglycemia, chronic inflammation, lipid toxicity lead to accumulation of senescent cells. In turn, cellular senescence, a process that imposes permanent proliferative arrest on cells, can definitely impair pancreatic β cells and cause lipid metabolism dysfunction. In addition, senescent cells can promote chronic, low-grade sterile inflammation through the senescence-associated secretory phenotype (SASP), thus cause development of T2DM and relative complications. Therefore, cellular senescence might be both a cause and a consequence of metabolic changes and tissue damage in diabetes. Treatment targeting cellular senescence may provide a novel and attractive strategy for diabetes therapy. Here the paper aims at the role of cellular senescence in the development of T2DM.

Key words: type 2 diabetes; cellular senescence; senescence-associated secretory phenotype

2型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是全球最常见的代谢综合征之一。目前的流行病学资料显示, 2型糖尿病影响全球约8%的成年人, 且大部分2型糖尿病患者发病年龄大于50周岁, 2型糖

收稿日期: 2018-11-07; 修回日期: 2019-03-07

基金项目: 国家自然科学基金项目(81372928, 81573094); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2017-12M-3-015); 国家重点研发计划(2017YFA0105200)

*通信作者: E-mail: ai_min_meng@126.com

尿病的发生率随年龄增加而增加,被认为是与年龄相关的疾病之一^[1-2]。与健康人相比,2型糖尿病患者预期寿命平均缩短6年^[3]。因此,有观点认为2型糖尿病患者可能经历了一个提前衰老的过程^[4]。

流行病学、生物化学和分子生物学研究表明,2型糖尿病确与衰老具有相同的特征,如氧化应激、内质网应激、内皮功能障碍以及低水平炎症等。衰老是器官或组织逐渐丧失功能的过程,是一种正常的生理过程^[5]。细胞衰老是衰老的生理学基础。近年来研究发现,细胞衰老与2型糖尿病的发生发展密切相关。本文就细胞衰老在糖尿病的发生发展中的作用研究进展做一简要综述。

1 细胞衰老

细胞衰老是指细胞应激致细胞产生不可逆的永久性细胞周期停滞的状态,并伴有细胞形态、生化、功能和表观遗传等改变。通常情况下,真核生物的细胞周期在细胞基因组调控下,严格有序变更。细胞周期检验点是细胞周期中保证DNA复制和基因组分配质量的负反馈检查机制^[6],当细胞受到内外刺激时,如端粒缩短、DNA损伤、氧化应激以及癌基因活化(如Ras和Raf)等等^[7],细胞周期进程出现异常,细胞周期检验点调节机制就被激活,减慢或者暂时阻滞细胞周期的进程,最终将导致不同的终端反应^[8]。如果细胞启动相应的修复系统,纠正异常则可继续进入周期,反之出现两种结局:一是细胞编程性死亡,也称细胞凋亡;二则是永久性细胞周期停滞,即细胞衰老。如DNA损伤应答激活共济失调-毛细血管扩张突变基因(ataxia telangiectasia mutated, ATM),进而激活抑癌蛋白p53介导的细胞周期检验点机制,可直接介导细胞凋亡,还可通过p21介导细胞衰老^[9-11]。细胞衰老的信号转导途径主要包括上述p53-p21信号途径和p16^{Ink4a}/Rb途径等^[12]。

当前,确认细胞衰老主要是通过观察细胞形态上和功能上发生的改变。机体内衰老细胞会发生形态上的改变,诸如细胞体积变大、不均一性增加、染色体畸变、溶酶体增多以及色素沉积(脂褐素增多)等^[13]。同时,一些衰老的生物标志物的表达水平也会发生改变,如衰老相关半乳糖苷酶(senescence-associated β -galactosidase, SA- β -gal)、p16^{Ink4a}和 γ -H2AX等。

自1956年Haff和Swim^[14]首次报道细胞衰老这一现象, Hayflick^[15]对细胞衰老进一步研究,提出“复制性衰老”的概念。之后,关于细胞衰老、

衰老以及衰老相关疾病的研究成为热点。细胞衰老通过停滞具有未修复基因损伤和基因组不稳定性细胞的增殖,防止细胞无限增殖甚至癌变。可见,细胞衰老和细胞凋亡共同构成机体抗癌的防线^[16-17]。许多诱导细胞衰老的因素具有潜在的致癌性,细胞衰老在很大程度上有利于机体的发育、再生和稳态^[18]。然而,当衰老细胞在组织内累积时,细胞数量的平衡被打破,组织内功能细胞不能及时得到补充;衰老细胞还可分泌衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP)对组织微环境产生影响,导致组织功能紊乱,引起衰老以及与衰老相关的疾病^[19]。

2 细胞衰老与2型糖尿病

2.1 衰老细胞组织内累积与2型糖尿病

糖尿病是由于胰岛素分泌及(或)作用缺陷引起的以血糖升高为特征的代谢病,长期血糖控制不佳的患者,可伴发各种器官,尤其是眼、心、血管、肾、神经损害或器官功能不全或衰竭,最终可导致残废或者死亡。

目前在中国,糖尿病已从少见病发展为流行病,成为最常见的慢性病之一。流行病学资料显示:1980年,糖尿病的患病率仅为0.67%。中国疾病预防控制中心慢性非传染性疾病预防控制中心组织开展的中国慢性病及其危险因素监测结果显示:2013年,我国18周岁以上人群2型糖尿病患病率为10.4%^[20]。随着全球人口老龄化加剧,2型糖尿病等衰老相关疾病一方面影响人们的生命健康,一方面增加了全球医疗负担。2型糖尿病占糖尿病患者人数的90%以上,其发病机制非常复杂,其中胰岛 β 细胞的相关病理机制和胰岛素抵抗是2型糖尿病发生发展中的关键环节。研究发现,细胞衰老与胰岛 β 细胞功能减退和质量下降以及胰岛素抵抗等存在密切联系。因此,基于细胞衰老这一背景,深入了解细胞衰老在2型糖尿病的发生发展中的关键作用,可能会给2型糖尿病的治疗提供新的思路。

早在1996年, Morocutti等^[21]就注意到糖尿病肾病的发展与细胞生长和形态异常有关,他们比较了14例2型糖尿病并发肾病患者、10例2型糖尿病未发肾病患者以及14例正常人的皮肤成纤维细胞,发现糖尿病肾病患者的成纤维细胞的复制率明显降低,并通过细胞寿命的研究证实了糖尿病肾病细胞过早老化,认为细胞衰老加速是糖尿病肾病的一大特征。2002年, Chen等^[22]通过实验

证明了糖尿病及体外高糖环境可诱导内皮细胞衰老等, 认为血管内皮的过早衰老是糖尿病性血管病变的重要因素, 提示了细胞衰老与糖尿病并发症的发生发展有着密切关系。

近年研究发现了胰岛 β 细胞衰老在糖尿病发生发展中的关键作用。血糖刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素并进入脂肪、骨骼肌以及肝脏等外周组织促进葡萄糖的摄取、利用和储存以降低血糖。胰岛素主要通过磷酸酰基醇 3- 激酶 (phosphoinositide 3-kinases, PI3K) 信号通路介导胰岛素对葡萄糖、脂肪以及蛋白质代谢的调节作用。胰岛素与胰岛素受体底物 (insulin receptor substrate, IRS) 结合后, 活化的 IRS 与 PI3K 结合并激活 PI3K, PI3K 激活后, 促使磷脂酰肌醇磷酸 (PIP)、PIP2 或 PIP3 的生成, 这些产物被认为是胰岛素和其他生长因子的第二信使, 与含有 PH 区段的下游分子结合, 将信号下传。蛋白激酶 D (PKD) 的下游信号分子——蛋白激酶 B (PKB, 又称 Akt) 可被 1 型、2 型丙酮酸脱氢酶激酶 (PDK1 及 PDK2) 磷酸化而激活, 为 PI3K 通路中的关键分子, PKB 可促进葡萄糖转运体 GLUT-1、GLUT-4 转位到细胞膜上、发挥摄取葡萄糖等其他多种生物学作用, 如糖原合成、蛋白质合成、抗脂解、抑制细胞凋亡等, 并介导 β 细胞的生存通路, 与 β 细胞生长、增殖、分化、凋亡等密切相关。胰岛 β 细胞是内分泌细胞, 通过分泌胰岛素以维持体内血糖稳态^[23]。内分泌细胞的更新换代主要来源于细胞的自我复制而非相应的祖细胞, 胰岛 β 细胞低水平的自我复制和细胞凋亡受遗传基因、生长因子和激素的严格调控, 三者之间存在动态平衡以维持胰岛 β 细胞数量, 从而保证血糖在不同代谢状态和应激条件下维持在正常范围内。

2005 年, Sone 和 Kagawa^[24] 建立了高脂饮食诱导的 2 型糖尿病 C57 小鼠模型, 发现 4 个月时实验组血浆胰岛素水平明显比对照组高, β 细胞增殖水平也比对照组高 2.2 倍。12 个月时发现实验组血浆胰岛素水平明显下降, SA- β -gal 阳性区面积增加到对照组的 4.7 倍等。此研究提示, 高脂饮食诱导的 2 型糖尿病存在胰岛 β 细胞衰老, 胰岛 β 细胞衰老可能是 2 型糖尿病发病机制的重要环节。衰老的胰岛 β 细胞功能明显受损, 对高糖刺激的敏感性明显下降。哈佛大学 Joslin 糖尿病研究中心的 Aguayo-Mazzucato 等^[25] 研究证明了老年小鼠的衰老 β 细胞增多, 表达 SA- β -gal 的 β 细胞的胰岛素分泌功能障碍, 静态葡萄糖刺激胰岛素分泌实验中衰

老 β 细胞对高糖刺激的敏感性明显下降。胰岛素抵抗小鼠模型中胰岛素抵抗可以诱导胰岛 β 细胞衰老标志物 p16^{Ink4a}、Igf1r、Bambi 等表达增加^[25], 加速 β 细胞衰老。同时, 发现了一个新的 β 细胞衰老标志——胰岛素样生长因子受体 1 (insulin-like growth factor 1 receptor, IGF1R)。在 2 型糖尿病患者的胰岛 β 细胞中, IGF1R mRNA 的水平也明显比健康人的高 ($P = 0.007$), 提示人的 2 型糖尿病与胰岛 β 细胞衰老水平也有密切联系。

胰岛 β 细胞衰老导致 β 细胞数量降低和功能障碍, 这恰恰是 2 型糖尿病的病理基础之一^[26]。胰岛 β 细胞衰老时细胞周期永久性停滞的状态导致胰岛 β 细胞分泌功能障碍, 胰岛增殖能力下降, 能直接影响机体血糖稳态, 导致糖尿病的发生与发展。然而目前, 胰岛 β 细胞衰老影响细胞功能的分子机制尚不清楚, 可能与端粒缩短, 线粒体 DNA (mtDNA) 衰老机制^[25] 有关。反过来, 2 型糖尿病中普遍存在胰岛素抵抗, 胰岛素抵抗由于组织对胰岛素的反应不敏感, 需要胰腺分泌更多的胰岛素以维持血糖稳态, 会导致 β 细胞代偿性增殖, 自我更新加快意味着端粒磨损加快, 启动 β 细胞的 DNA 损伤应答^[27], 这种代偿性增殖可能会因端粒磨损加速细胞衰老进一步累积。而阻止 β 细胞衰老能改善糖尿病症状。p16^{Ink4a} 编码基因 (细胞周期蛋白依赖激酶抑制因子, CDKN2A) 在超过 30% 的人类肿瘤中失活, 是重要的抑癌基因。p16^{Ink4a} 抑制周期蛋白依赖性激酶 CDK4-6 和 D 型细胞周期蛋白的结合, 阻止细胞进入 S 期, 是介导细胞衰老的主要途径之一^[26]。随着年龄的增长, p16^{Ink4a} 的表达量和活性逐渐上调。2006 年, Krishnamurthy 等^[28] 研究发现, 随年龄增加, β 细胞的增殖能力下降与 p16^{Ink4a} 表达增加显著相关, 过表达 p16^{Ink4a} 的转基因小鼠的胰岛细胞增殖减慢, 而敲除 CDKN2A 基因的小鼠则表现出较强的胰岛细胞增殖活性, 空腹血糖水平改善。这提示人们阻止胰岛 β 细胞的衰老可能为 2 型糖尿病的治疗提供新途径。

多项研究结果表明, 肥胖能够诱导 2 型糖尿病, 肥胖组织细胞衰老也与 2 型糖尿病的发生发展密切相关。Minamino 等^[29] 发现过多摄入能量会导致小鼠脂肪组织衰老样改变: 肥胖引起代谢应激和活性氧 (ROS) 增加, 激活 p53, 促炎性因子生成增加, 衰老相关 β - 半乳糖苷酶活性增加, 引起脂肪组织炎症、细胞衰老以及胰岛素抵抗。p53 通过激活 semaphorin 3E (Sema3E), 促进巨噬细胞介导脂肪组

织炎性浸润,从而引起胰岛素抵抗^[30]。而全身或脂肪组织特异性敲除 p53 后,可改善 2 型糖尿病小鼠的胰岛素抵抗。此外,肥胖型糖尿病中普遍存在脂毒性。脂毒性是指游离脂肪酸 (free fatty acids, FFAs) 浓度增高或细胞内脂肪含量增多,引起或加重胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR)。脂毒性可能与神经酰胺合成增多,激活核转录因子 NF- κ B^[31] 有关。而糖尿病中的神经酰胺表达明显上调,体外实验表明,神经酰胺可诱导成纤维细胞和内皮细胞衰老^[32-34],神经酰胺可能通过影响 CDK2 (阻断 Rb 磷酸化) 以及激活某些蛋白激酶 JNKs、KSR、PKC 和 MAPK 等促进细胞衰老^[33]。

糖尿病的高血糖环境也能引起多种体内细胞早老性衰老,如成纤维细胞^[35]、肾系膜细胞、血管内皮细胞^[36],以及脂肪干细胞^[37]等等。体外证据,如高浓度葡萄糖可诱导内皮细胞衰老^[28];体内证据,如糖尿病患者的动脉粥样病变,血管壁发生重塑,包括管腔增大、内膜增厚,以及血管内皮屏障功能丧失^[38],提示 2 型糖尿病的血管并发症可能与内皮细胞衰老相关^[39-41]。目前,高糖介导的细胞衰老的分子机制尚不清楚。Ksiazek 等^[42]比较了人腹膜间皮细胞 (HPMCs) 在高葡萄糖浓度 (30 mmol/L) 和在标准 (5 mmol/L) 葡萄糖浓度下细胞的增殖特性,发现暴露于高糖浓度细胞的脂褐素积累增加,超氧化物和过氧化物产生增加,以及线粒体膜电位降低,线粒体质量增加。用自由基清除剂 PBN 处理细胞可部分缓解高葡萄糖引起的早衰。Feng 等^[43]证实了微囊蛋白 1 (caveolin-1) 通过参与 p53 通路介导高糖诱导的肾小球系膜细胞 (glomerular mesangial cells, GMCs) 衰老。因此,高糖促进细胞衰老可能与线粒体功能障碍以及 ROS 增加有关,可能通过微囊蛋白 1 或其他因子介导 p53-p21 信号通路导致细胞衰老。

2.2 SASP与糖尿病

细胞衰老不仅会对细胞本身产生影响,而且还能分泌 SASP 对组织微环境产生影响。衰老细胞虽不能分裂,但是仍具有代谢活性,能分泌促炎性因子、组织重建蛋白酶、趋化因子及生长因子,等等,这些因子统称为 SASP^[44-45],这些因子可以影响多种生物学过程,其作用相当广泛。衰老细胞分泌的 SASP 也被认为是衰老与 2 型糖尿病相似的机制之一。

衰老细胞分泌的 SASP 的作用主要有以下方面:(1) SASP 中的促炎因子和趋化因子可以募集免疫细胞,促进衰老细胞的清除。(2) 衰老细胞释放的 SASP 可以巩固衰老细胞的永久性周期停滞,促

进细胞衰老的发展。(3) 衰老细胞可以通过类似旁分泌或内分泌的方式分泌 SASP 作用于其他细胞,如 IL-1 β 和 TGF- β ^[46-47],传播衰老信号促进邻近和远距离组织或细胞的衰老,形成一个“滚雪球”的效应^[48]。衰老细胞的堆积使组织再生潜力整体性下降,影响组织的稳态、修复和再生,最终导致整个机体不可逆的衰老。(4) SASP 促炎性因子转录程序被慢性激活,如 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等炎性因子^[49],能介导慢性、低水平、全身性的无菌炎症状态^[50],这种慢性炎症状态与衰老相关的疾病密切相关,如 2 型糖尿病及其并发症等^[51]。慢性炎症状态可通过多种途径引起组织损伤,包括诱导细胞凋亡、ROS 增加、免疫系统持续激活和组织微环境改变,等等^[52]。其机制尚不完全清楚,目前认为 SASP 炎性因子可导致脂肪细胞、肝细胞和肌肉细胞的葡萄糖氧化功能受损,并干扰胰岛素生成和胰岛素信号的传递,导致胰岛素抵抗,最终导致糖尿病及其并发症的发生与发展^[19,53-54]。

目前,针对 SASP 介导的慢性炎症的疾病治疗非常具有前景。2009 年,Minamino 等^[29]发现抑制 p53 的活性能降低促炎因子的表达,显著改善 2 型糖尿病小鼠的衰老样改变,改善胰岛素抵抗。2015 年,Xu 等^[55]发现,人类衰老的脂肪细胞会释放激活素 A (activin A),损伤脂肪组织干细胞和脂肪组织的正常功能。衰老小鼠的血液和脂肪组织中激活素 A 的水平升高。JAK 抑制剂能抑制衰老细胞的激活素 A 的产生,将 ruxolitinib (JAK1/2 抑制剂) 作用于 22 个月小鼠 (相当于 80 岁人类) 8 周后,激活素 A 下调,脂毒性降低,胰岛素敏感性增加。研究人员还构建了 INK-ATTAC 转基因小鼠。这些转基因小鼠体内由 Ink4a/ARF 或 CDKN2A 基因调控的具有转录活性的启动子片段在衰老细胞中被激活,从而启动 FKBP-Casp8 融合蛋白和绿色荧光蛋白 (green fluorescent protein, GFP) 表达。每周两次注射 AP20187 能够使表达 p16^{Ink4a} 的细胞凋亡,有效清除衰老细胞,而激活素 A 表达下调,促进胰岛素敏感性增加及降低糖尿病风险的相关蛋白质表达增加,与 JAK 抑制剂对衰老小鼠的作用效果一致。这表明,通过特定药物靶向糖尿病患者的衰老细胞阻止衰老细胞释放 SASP 能改善胰岛素抵抗,从而达到延缓或治疗糖尿病的目的。

3 小结与展望

综上所述,细胞衰老与 2 型糖尿病的关系相当

复杂。糖尿病的高血糖、炎症微环境及脂毒性等能够促使细胞衰老并累积, 反过来, 细胞衰老由于永久性周期停滞可直接引起 β 细胞功能障碍、脂质代

谢障碍等细胞功能障碍、间接通过衰老相关分泌表型使个体处于慢性低水平炎症状态, 引起糖尿病及其并发症 (图 1)。也就是说, 细胞衰老可能是糖尿

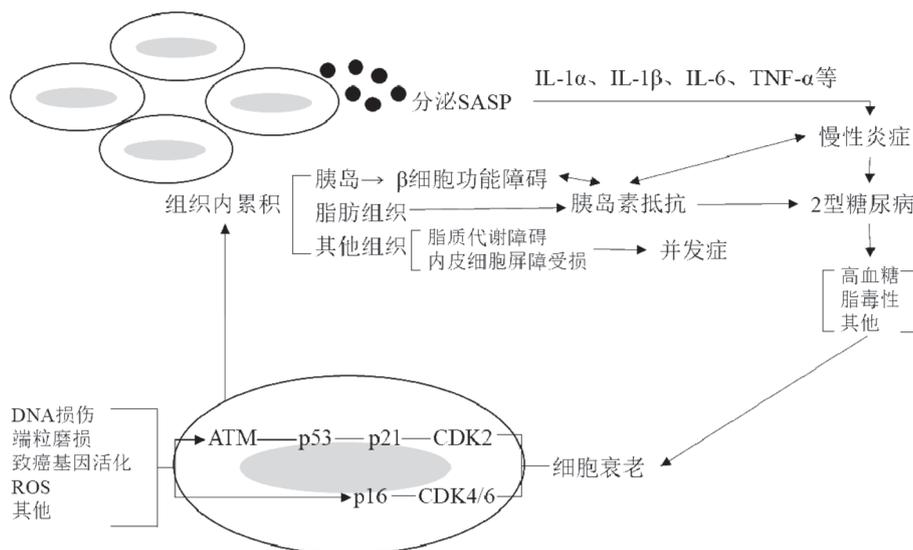


图1 细胞衰老与糖尿病的关系

病发生发展的关键环节, 既是糖尿病代谢改变和组织损伤的后果, 又是造成糖尿病及其并发症的原因^[53, 56]。因此, 靶向衰老细胞可能是治疗 2 型糖尿病的一个契机, 如预防细胞衰老、逆转细胞衰老以及清除衰老细胞等等。

目前研究工作的重点仍集中于细胞衰老在 2 型糖尿病和相关并发症发生发展中的作用、糖尿病与细胞衰老的因果关系等方面。研究仍面临以下挑战: 糖尿病患者中 DNA 激活细胞周期检验点最初的反应过程如何; β 细胞衰老影响细胞功能的机制和途径是什么; 糖尿病中胰岛 β 细胞特异的衰老标志物; p53 在细胞衰老与在糖代谢的信号通路如何联系起来; 如何利用药物清除衰老细胞或者促进机体免疫清除衰老细胞; 药物如何靶向识别衰老细胞而不影响其他正常细胞; 细胞衰老可抑制肿瘤发生等, 以及清除衰老细胞是否会对身体产生不利影响; 基础研究如何向临床医学的转化等等。

毫无疑问, 早期筛查胰岛 β 细胞的衰老可能对预防 2 型糖尿病的发生有着重要意义。通过靶向细胞衰老等方法阻止、延缓、减轻或治疗糖尿病, 具有较大的发展空间与潜力, 这有赖于细胞衰老与 2 型糖尿病研究工作的不断发展和突破。

[参 考 文 献]

[1] Koopman RJ, Mainous AG 3rd, Diaz VA, et al. Changes

- in age at diagnosis of type 2 diabetes mellitus in the United States, 1988 to 2000. *Ann Fam Med*, 2005, 3: 60-3
- [2] Byun HO, Lee YK, Kim JM, et al. From cell senescence to age-related diseases: differential mechanisms of action of senescence-associated secretory phenotypes. *BMB Rep*, 2015, 48: 549-58
- [3] Glance LG, Dick AW, Glantz JC, et al. Rates of major obstetrical complications vary almost fivefold among US hospitals. *Health Aff (Millwood)*, 2014, 33: 1330-6
- [4] Perkisas S, Vandewoude M. Where frailty meets diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*, 2016, 32 Suppl 1: 261-7
- [5] Flatt T. A new definition of aging? *Front Genet*, 2012, 3: 148
- [6] van Vugt MA, Yaffe MB. Cell cycle re-entry mechanisms after DNA damage checkpoints: giving it some gas to shut off the breaks! *Cell Cycle*, 2010, 9: 2097-101
- [7] Bendris N, Lemmers B, Blanchard JM. Cell cycle, cytoskeleton dynamics and beyond: the many functions of cyclins and CDK inhibitors. *Cell Cycle*, 2015, 14: 1786-98
- [8] Negrini S, Gorgoulis VG, Halazonetis TD. Genomic instability — an evolving hallmark of cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2010, 11: 220-8
- [9] Kung CP, Murphy ME. The role of the p53 tumor suppressor in metabolism and diabetes. *J Endocrinol*, 2016, 231: R61-75
- [10] d'Adda di Fagagna F. Living on a break: cellular senescence as a DNA-damage response. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8: 512-22
- [11] Herbig U, Sedivy JM. Regulation of growth arrest in senescence: telomere damage is not the end of the story. *Mech Ageing Dev*, 2006, 127: 16-24

- [12] Morsczeck C, Hullmann M, Reck A, et al. The cell cycle regulator protein P16 and the cellular senescence of dental follicle cells. *Mol Cell Biochem*, 2018, 439: 45-52
- [13] 童坦君, 张宗玉. 衰老机制及其学说. *生理科学进展*, 2007, 38: 14-8
- [14] Haff RF, Swim HE. Serial propagation of 3 strains of rabbit fibroblasts; their susceptibility to infection with vaccinia virus. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1956, 93: 200-4
- [15] Hayflick L. The limited *in vitro* lifetime of human diploid cell strains. *Exp Cell Res*, 1965, 37: 614-36
- [16] Campisi J, d'Adda di Fagagna F. Cellular senescence: when bad things happen to good cells. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8: 729-40
- [17] Giaino S, d'Adda di Fagagna F. Is cellular senescence an example of antagonistic pleiotropy? *Aging Cell*, 2012, 11: 378-83
- [18] Childs BG, Baker DJ, Kirkland JL, et al. Senescence and apoptosis: dueling or complementary cell fates? *EMBO Rep*, 2014, 15: 1139-53
- [19] Childs BG, Durik M, Baker DJ, et al. Cellular senescence in aging and age-related disease: from mechanisms to therapy. *Nat Med*, 2015, 21: 1424-35
- [20] Wang L, Gao P, Zhang M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013. *JAMA*, 2017, 317: 2515-23
- [21] Morocutti A, Erle KA, Sethi M, et al. Premature senescence of skin fibroblasts from insulin-dependent diabetic patients with kidney disease. *Kidney Int*, 1996, 50: 250-6
- [22] Chen J, Brodsky SV, Goligorsky DM, et al. Glycated collagen I induces premature senescence-like phenotypic changes in endothelial cells. *Circ Res*, 2002, 90: 1290-8
- [23] Collombat P, Xu X, Heimberg H, et al. Pancreatic β -cells: from generation to regeneration. *Semin Cell Dev Biol*, 2010, 21: 838-44
- [24] Sone H, Kagawa Y. Pancreatic β cell senescence contributes to the pathogenesis of type 2 diabetes in high-fat diet-induced diabetic mice. *Diabetologia*, 2005, 48: 58-67
- [25] Aguayo-Mazzucato C, van Haaren M, Mruk M, et al. β cell aging markers have heterogeneous distribution and are induced by insulin resistance. *Cell Metab*, 2017, 25: 898-910.e5
- [26] Weir GC, Bonner-Weir S. Islet β cell mass in diabetes and how it relates to function, birth, and death. *Ann N Y Acad Sci*, 2013, 1281: 92-105
- [27] Guo N, Parry EM, Li LS, et al. Short telomeres compromise -cell signaling and survival. *PLoS One*, 2011, 6: e17858
- [28] Krishnamurthy J, Ramsey MR, Ligon KL, et al. p16INK4a induces an age-dependent decline in islet regenerative potential. *Nature*, 2006, 443: 453-7
- [29] Minamino T, Orimo M, Shimizu I, et al. A crucial role for adipose tissue p53 in the regulation of insulin resistance. *Nat Med*, 2009, 15: 1082-7
- [30] Shimizu I, Yoshida Y, Moriya J, et al. Semaphorin3E-induced inflammation contributes to insulin resistance in dietary obesity. *Cell Metab*, 2013, 18: 491-504
- [31] Salminen A, Kauppinen A, Kaarniranta K. Emerging role of NF- κ B signaling in the induction of senescence-associated secretory phenotype (SASP). *Cell Signal*, 2012, 24: 835-45
- [32] Jadhav KS, Dungan CM, Williamson DL. Metformin limits ceramide-induced senescence in C2C12 myoblasts. *Mech Ageing Dev*, 2013, 134: 548-59
- [33] Venable ME, Yin X. Ceramide induces endothelial cell senescence. *Cell Biochem Funct*, 2009, 27: 547-51
- [34] Mouton RE, Venable ME. Ceramide induces expression of the senescence histochemical marker, β -galactosidase, in human fibroblasts. *Mech Ageing Dev*, 2000, 113: 169-81
- [35] Blazer S, Khankin E, Segev Y, et al. High glucose-induced replicative senescence: point of no return and effect of telomerase. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 296: 93-101
- [36] Yokoi T, Fukuo K, Yasuda O, et al. Apoptosis signal-regulating kinase 1 mediates cellular senescence induced by high glucose in endothelial cells. *Diabetes*, 2006, 55: 1660-5
- [37] Cramer C, Freisinger E, Jones RK, et al. Persistent high glucose concentrations alter the regenerative potential of mesenchymal stem cells. *Stem Cells Dev*, 2010, 19: 1875-84
- [38] Favero G, Paganelli C, Buffoli B, et al. Endothelium and its alterations in cardiovascular diseases: life style intervention. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 801896
- [39] Hayashi T, Kotani H, Yamaguchi T, et al. Endothelial cellular senescence is inhibited by liver X receptor activation with an additional mechanism for its atheroprotection in diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: 1168-73
- [40] Verzola D, Gandolfo MT, Gaetani G, et al. Accelerated senescence in the kidneys of patients with type 2 diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2008, 295: F1563-73
- [41] Minamino T, Miyauchi H, Yoshida T, et al. Endothelial cell senescence in human atherosclerosis: role of telomere in endothelial dysfunction. *Circulation*, 2002, 105: 1541-4
- [42] Ksiazek K, Passos JF, Olijslagers S, et al. Mitochondrial dysfunction is a possible cause of accelerated senescence of mesothelial cells exposed to high glucose. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 366: 793-9
- [43] Feng X, Gao W, Li Y. Caveolin-1 is involved in high glucose accelerated human glomerular mesangial cell senescence. *Korean J Intern Med*, 2017, 32: 883-9
- [44] Coppe JP, Patil CK, Rodier F, et al. Senescence-associated secretory phenotypes reveal cell-nonautonomous functions of oncogenic RAS and the p53 tumor suppressor. *PLoS Biol*, 2008, 6: 2853-68
- [45] Kuilman T, Peeper DS. Senescence-messaging secretome: SMS-ing cellular stress. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9: 81-94
- [46] Orjalo AV, Bhaumik D, Gengler BK, et al. Cell surface-bound IL-1 α is an upstream regulator of the senescence-associated IL-6/IL-8 cytokine network. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 17031-6
- [47] Kuilman T, Michaloglou C, Mooi WJ, et al. The essence of senescence. *Genes Dev*, 2010, 24: 2463-79
- [48] Freund A, Orjalo AV, Desprez PY, et al. Inflammatory networks during cellular senescence: causes and consequences.

- Trends Mol Med, 2010, 16: 238-46
- [49] Cooper ME, El-Osta A. Epigenetics: mechanisms and implications for diabetic complications. *Circ Res*, 2010, 107: 1403-13
- [50] Franceschi C, Bonafe M, Valensin S, et al. Inflamm-aging: an evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci*, 2000, 908: 244-54
- [51] Leiherer A, Mundlein A, Drexel H. Phytochemicals and their impact on adipose tissue inflammation and diabetes. *Vasc Pharmacol*, 2013, 58: 3-20
- [52] Wallach D, Kang TB, Kovalenko A. Concepts of tissue injury and cell death in inflammation: a historical perspective. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14: 51-9
- [53] Palmer AK, Tchkonian T, LeBrasseur NK, et al. Cellular senescence in type 2 diabetes: a therapeutic opportunity. *Diabetes*, 2015, 64: 2289-98
- [54] Kohlgruber A, Lynch L. Adipose tissue inflammation in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Curr Diab Rep*, 2015, 15: 92
- [55] Xu M, Palmer AK, Ding H, et al. Targeting senescent cells enhances adipogenesis and metabolic function in old age. *Elife*, 2015, 4: e12997
- [56] Testa R, Ceriello A. Pathogenetic loop between diabetes and cell senescence. *Diabetes Care*, 2007, 30: 2974-5