

DOI: 10.13376/j.cblls/2025042

文章编号: 1004-0374(2025)04-0418-08

· 技术与应用 ·

## 细胞衰老异质性的前沿研究技术进展

杜文华<sup>1</sup>, 孙宇<sup>1,2\*</sup>, 付强<sup>1,2,3\*</sup>

(1 滨州医学院药学院衰老医学研究所, 烟台 264003; 2 上海交通大学抗衰老创新中心, 上海 200031; 3 山东思乐基医药科技有限公司, 烟台 264003)

**摘要:** 衰老细胞与机体衰老和病理状况高度相关, 可以通过选择性靶向清除衰老细胞达到延缓衰老进程的目的。当衰老细胞在体内不能得到有效清除时, 会引发一系列衰老相关的疾病, 这将导致晚年发病率和死亡率增加。这激发了人们对寻找敏感而特异的衰老标志物的浓厚兴趣, 但衰老相关表型的高度异质和动态性使之成为一项艰巨的挑战。近年来, 除了广泛使用 p16<sup>INK4a</sup> 作为衰老标志物之外, 得益于高通量技术以及人工智能的发展, 研究者发现了许多新的衰老标志物, 这使人们能够在各个维度水平上分析衰老细胞。为揭示细胞、组织甚至物种之间衰老的异质性, 本文提出迫切需要研究衰老异质性的潜在机制, 并讨论如何通过应用先进技术、公开的测序数据以及人工智能来实现这一目标。

**关键词:** 细胞衰老; 异质性; 高通量技术; 人工智能

**中图分类号:** Q255; R339.3+8 **文献标志码:** A

## Advances in cutting-edge research techniques for cellular senescence heterogeneity

DU Wen-Hua<sup>1</sup>, SUN Yu<sup>1,2\*</sup>, FU Qiang<sup>1,2,3\*</sup>

(1 Department of Aging Medicine, School of Pharmacy, Binzhou Medical University, Yantai 264003, China; 2 Anti-aging Innovation Center, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200031, China; 3 Shandong Cellogene Pharmaceutical Technology Co., Ltd., Yantai 264003, China)

**Abstract:** Senescent cells are closely associated with the aging process and pathological conditions of the body. Selectively targeting and eliminating senescent cells can delay the aging process. However, when senescent cells are not effectively cleared from the body, a series of age-related diseases will be triggered, leading to increased morbidity and mortality in later life. This has stimulated intense interest in the search for sensitive and specific markers of aging. Yet, the highly heterogeneous and dynamic nature of aging-related phenotypes poses a significant challenge. In recent years, in addition to the widespread use of p16<sup>INK4a</sup> as a senescence marker, the development of high-throughput technologies and artificial intelligence has enabled the discovery of many new senescence markers. These advancements allow us to analyze senescent cells at various dimensional levels. To reveal the heterogeneity of aging among cells, tissues, and even species, we propose the urgent need to investigate the underlying mechanisms of aging heterogeneity. We discuss how to achieve this goal through the application of advanced technologies, publicly available sequencing data, and artificial intelligence-based insights.

**Key words:** cellular senescence; heterogeneity; high throughput technology; artificial intelligence

收稿日期: 2024-11-26; 修回日期: 2025-01-14

基金项目: 国家自然科学基金项目(31871380, 82130045, 82350710221); 山东省自然科学基金项目(ZR2023MH262); 烟台市双百计划人才和校地融合项目(2021XDHZ082)

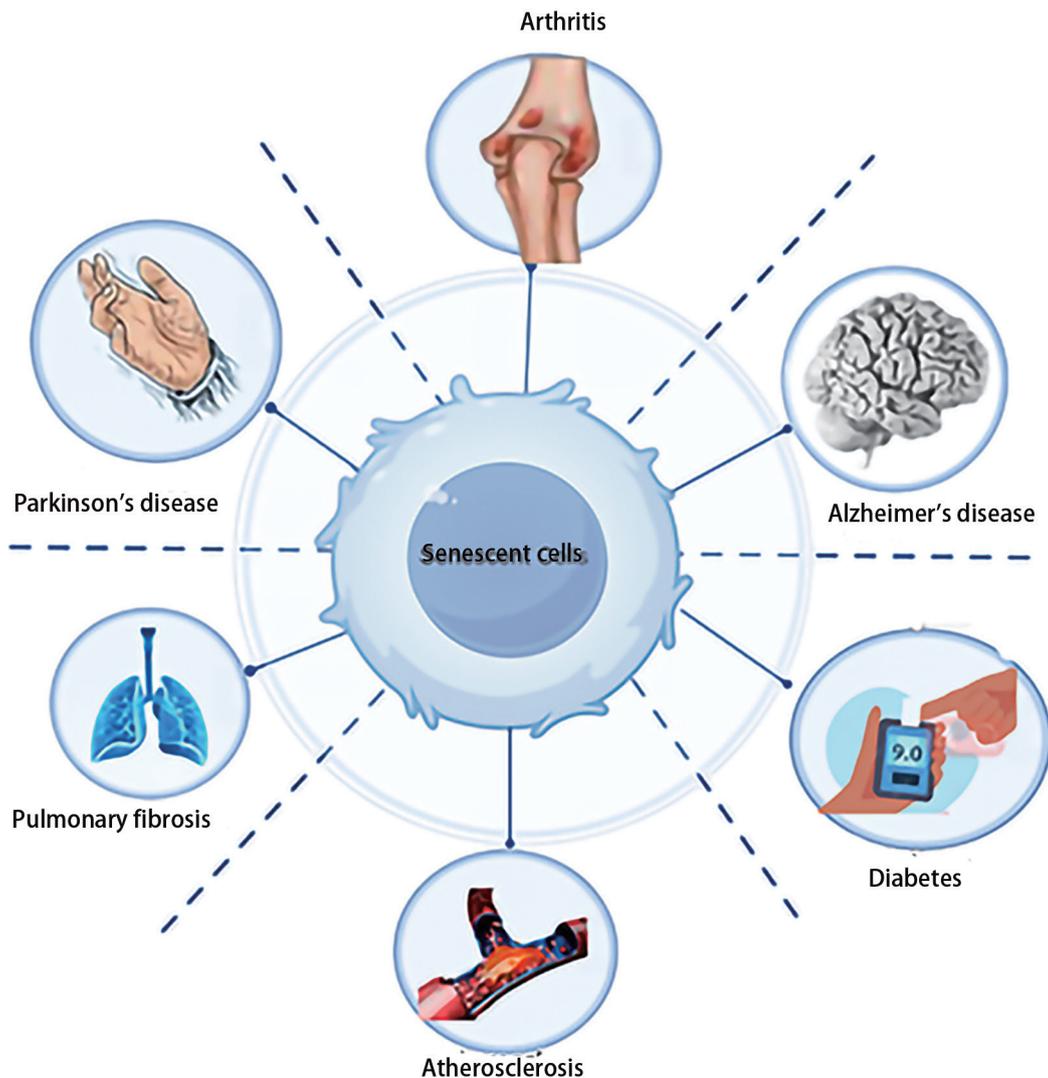
\*通信作者: E-mail: qiangfu11@fudan.edu.cn (付强); sunyu@sibs.ac.cn (孙宇)

衰老是导致多种疾病发生的最大危险因素, 包括但不限于各种癌症、心血管疾病、肌肉骨骼疾病和神经退行性疾病 (图 1)。衰老被看作多种组织和器官功能不可逆的衰退过程, 揭示从细胞水平到机体水平衰老过程的生物学机制, 日益成为生命科学和医学研究的主要焦点。目前, 越来越多的研究旨在建立干预增龄性疾病的策略, 从而实现人类的健康长寿。

细胞衰老最初被认为是肿瘤发生的机制, 而现在被视为衰老的中心标志之一, 并可作为延缓机体衰老和改善增龄性疾病的潜在治疗靶点。近年来, 选择性消除衰老细胞的抗衰老药物 (senolytic drugs) 的发现和进展激发了人们对衰老和衰老研究的极大兴趣, 包括关键的动物研究和随后在临床试验中抗

衰老方案的验证<sup>[1,2]</sup>。

细胞衰老首次在人胚胎成纤维细胞中被报道, 在培养传代后, 细胞表现为一种不可逆的增殖停滞状态。无论衰老细胞来源于哪种组织或器官, 发生增殖停滞后仍然保持代谢活性, 并表现出共同的表型和分子特征。衰老最显著的宏观标志是细胞形态的变化, 其中最常见的特征是形态呈扁平状且不太规则、核仁单一且较大、细胞质中有许多空泡、ROS 增加、溶酶体中脂褐素沉积以及与衰老相关的  $\beta$ -半乳糖苷酶 (SA- $\beta$ -gal) 增加<sup>[3,4]</sup>。衰老细胞还具有抗凋亡和代谢活性, 能产生大量的可溶性因子, 统称为衰老相关分泌表型 (senescence-associated secretory phenotype, SASP)。这是衰老细胞一个显著的特征, 这些因子包括细胞因子、趋化因子、生长



Parkinson's disease: 帕金森病; Arthritis: 关节炎; Alzheimer's disease: 阿尔茨海默病; Diabetes: 糖尿病; Atherosclerosis: 动脉硬化; Pulmonary fibrosis: 肺纤维化。本图由Figdraw绘制。

图1 衰老细胞与多种增龄性疾病的发生与发展具有关联

因子、细胞外基质蛋白和蛋白酶等<sup>[5]</sup>。它们对周围细胞既有有益的影响,又有有害的影响。研究表明一些 SASP 因子有助于肿瘤抑制、伤口愈合以及胚胎发育<sup>[6,7]</sup>。但当衰老细胞在组织和器官中持续积累,它们会通过构建病理活跃的微环境,加速机体的老化进程,并引发与衰老相关的疾病,尤其是各种类型的癌症。因此,清除衰老细胞对于延缓衰老和预防增龄性疾病至关重要。

目前关于衰老细胞功能的研究主要针对所有衰老细胞的非特异性分析,而缺乏对不同细胞亚群衰老细胞的区分性研究,因此对于特定细胞类型衰老细胞的命运及其生理病理作用仍然不够明确。由于不同的衰老细胞具有不同的结构特征,所以目前检测衰老没有单一的通用标记,衰老细胞的存在只能通过检测多个标记来确认<sup>[8]</sup>。因此,识别衰老细胞存在一个关键性的挑战:异质性。例如,虽然目前细胞衰老研究中广泛应用的标志物是 p16<sup>INK4a</sup>,但它并不是检测衰老的特异性标志。因为并非所有表达 p16<sup>INK4a</sup> 分子的都是衰老细胞,甚至某些非衰老细胞也会表达该分子。越来越多的研究已揭示出细胞衰老在不同组织中的异质性,暗示挖掘除 p16<sup>INK4a</sup> 以外的典型的衰老标志物尤为重要,这将有助于更好地理解衰老细胞的异质性。本文旨在总结细胞衰老的最新研究,剖析衰老细胞的分子异质性,为未来针对性清除衰老细胞策略的发展和精准老年医学的发展打下基础,并为高通量数据库和人工智能技术在衰老细胞分析中的应用提供见解。

## 1 对细胞衰老异质性的洞察

1961年, Hayflick 等<sup>[9]</sup>在体外连续传代培养人成纤维细胞的过程中,观察到哺乳动物细胞的分裂次数是有限的,并且与物种的寿命相关。这一发现引发了人们对细胞衰老的关注,并提出了“海弗利克极限”的概念,这是最早有关细胞衰老的概念,现将这一现象称为“复制性细胞衰老”。

迄今为止,细胞衰老大致可分为三种主要亚型:(1)复制性衰老(replicative senescence, RS);(2)应激性衰老(stress-induced senescence, SIS),由内外部刺激引发,如氧化损伤、DNA 损伤、化疗等;(3)癌基因诱导的衰老(oncogene-induced senescence, OIS),如癌基因 HRAS<sup>G12V</sup> 的激活<sup>[1,2]</sup>。

细胞衰老是由各种刺激引发的复杂过程,但这个过程受诱导因素、细胞特征等各种条件的影响,因此制备单一且特异的衰老标志物具有挑战性。通

过对人类和小鼠成纤维细胞的大量 RNA 测序数据进行系统分析,发现转录组特征和 SASP 存在实质性的差异,其特征受到许多因素的影响,如衰老诱导剂、细胞类型和衰老阶段,这都会导致衰老细胞的差异<sup>[10]</sup>。在体内,衰老细胞通常通过少量标志物来识别,但这些标志物在单个细胞中是否以及如何变化是未知的。因此,有研究将单细胞分离技术和纳米流体 PCR 平台相结合,以探讨单个纤维细胞内部的基因变化<sup>[11]</sup>。这有助于深入认识老年人体内细胞层面的衰老过程。结果表明,单个衰老细胞的基因表达特征存在一定程度的异质性:在同一个衰老细胞群体中,即使是一些已知与衰老过程相关的基因,在不同单个细胞中的表达水平也会表现出较大的差异和不相关性。特别值得注意的是,虽然许多编码 SASP 因子的基因表现出显著的变异性,但与非聚集基因组位点相比,聚集基因组(相邻集中分布的基因组)位点中的炎症基因表现出与衰老更高的相关性,这表明这些基因可能受到特定基因组区域的共同调节,暗示在体内环境中单一的标记并不足以证明衰老的存在<sup>[11]</sup>。综上所述,该研究为细胞衰老基因的表达调节提供了新的见解。

目前针对衰老细胞的治疗策略称为 senotherapeutics (或 senotherapies),但由于衰老表型在组织中存在异质性,阻碍了治疗策略的发展。研究表明,不同的细胞对衰老药物会表现出不同程度的易感性,因为细胞在衰老过程中会发生基因表达谱和代谢状态的改变,这些变化并非完全均一。其次,不同的组织对衰老疗法的反应存在差异,并且缺乏特异性的生物标志物可能会促进脱靶效应,即治疗可能并不能有效地只针对衰老相关的进程,也会对其他无关的组织或细胞产生不利影响。目前,大多数 senolytic drugs 对不同的衰老细胞亚群表现出不同的功效<sup>[11]</sup>。例如,达沙替尼可以有效靶向衰老的脂肪前体细胞,而槲皮素可以有效清除内皮细胞<sup>[12]</sup>。非瑟酮(Fosfomycin)和 ABT263(Navitoclax)均能诱导衰老的成纤维细胞和内皮细胞凋亡,但对衰老的脂肪前体细胞的作用有限<sup>[13,14]</sup>。Senolytic drugs 在延缓细胞及机体衰老方面显示出良好的前景,然而在不同病理状态下 senolytic drugs 在单细胞水平上的应用仍受限于对靶细胞群的精准识别。

尽管存在这些或更多的技术难题,但临床前研究已经取得了令人鼓舞的成果,例如:二甲双胍不仅在延缓衰老、延长健康寿命方面具有广阔前景,且副作用也较为可控;雷帕霉素可调节自身免疫系

统, 治疗自身免疫性疾病, 但伴随一定的副作用。虽然这些结果表明新型老年病治疗药物在延缓机体衰老和干预增龄性疾病上的潜力, 特别是在缓解慢性疾病症状和延长整体健康寿命方面<sup>[12, 15-18]</sup>, 但不能视为 senolytic drugs 抗衰老的临床试验证据。因此, 鉴于衰老细胞的异质性与复杂性, 需要更多的新技术来揭示衰老细胞、器官和组织在不同条件下的特征, 如单细胞 RNA-seq (scRNA-seq)、单核 RNA-seq (snRNA-seq)、人工智能等。

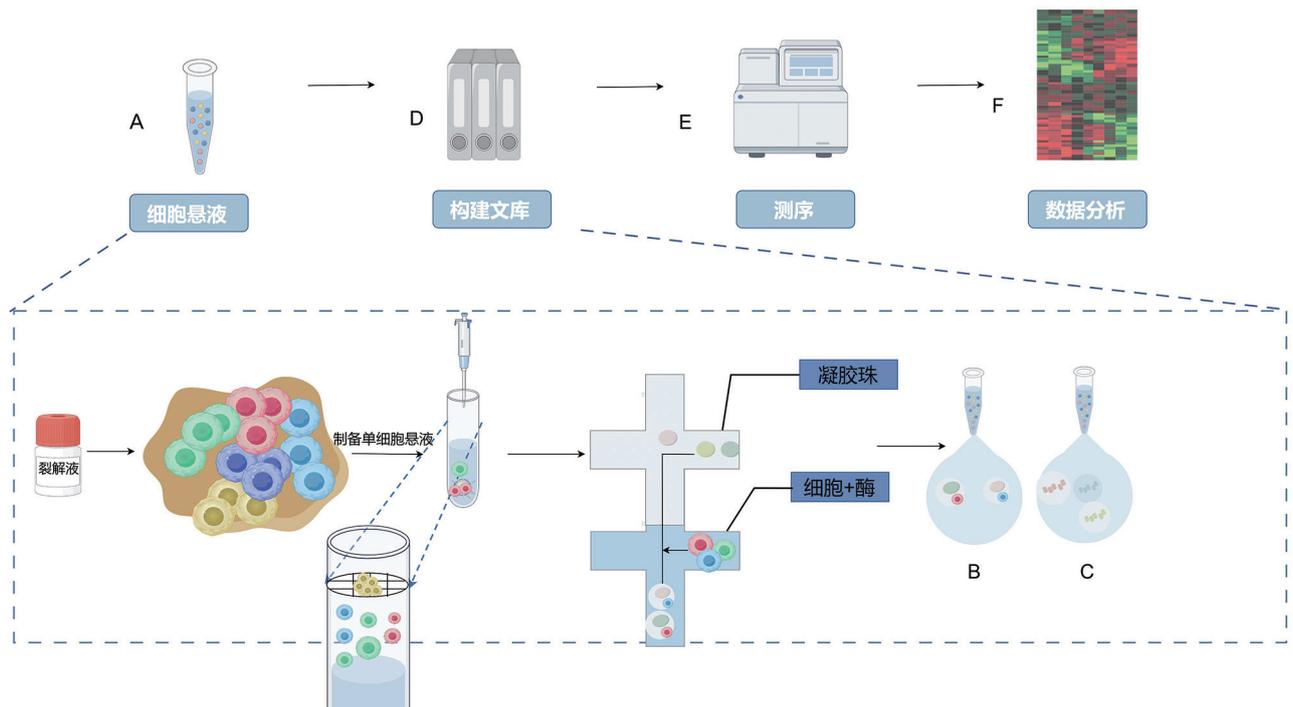
## 2 从单细胞水平角度评估细胞衰老的高通量尖端技术

最新研究结合时间序列和单细胞 RNA 测序数据, 揭示了衰老细胞转录组异质性的发展过程<sup>[19]</sup>。通过对 RNA 测序数据进行分析, 不仅能同时测量大量的个体细胞, 也能够进一步提高测序的速度和覆盖范围且具有良好的扩展性。结果显示, 经氧化应激诱导的衰老细胞主要采取两种转录方式: 一种与应激反应相关, 另一种与组织重塑相关<sup>[19]</sup>。同时, 该研究没有观察到衰老细胞存在额外随机基因表达的增加, 这与衰老细胞亚群可复制、连贯和转录特征不同的特点相一致<sup>[11]</sup>。此外, 两种转录方式不同

的衰老细胞亚群, 其衰老生物标志物的表达也存在差异。由此推测, 造成个体间衰老异质性的根源在于不同的衰老细胞亚群通过自身独特的转录调控机制影响和调控整体的衰老进程。另一项单细胞转录组学的研究进一步鉴定了特定的衰老细胞群, 并揭示了衰老从起始到发展的动态过渡过程<sup>[20]</sup>。研究发现, 不同的衰老诱导方式会导致细胞呈现不同的衰老表型。其中一类来自生长受阻的细胞, 其特点是 p16<sup>INK4a</sup> mRNA 和编码氧化磷酸化蛋白的 mRNA 高表达, 以及 GTPase 活性降低; 另一类衰老细胞则源于经化疗诱导的 DNA 损伤反应的增殖细胞, 并出现氧化磷酸化降低、GTPase 活性升高、RNA 剪接异常、lncRNA 表达增加<sup>[20]</sup>。因此, 细胞衰老起始时间点的增殖状态可以影响衰老的路径, 这一过程是基于表达的 RNA 确定的, 并为更深入地理解不同衰老细胞在衰老过程中所表现出的特征变化提供了线索。

### 3.1 单细胞RNA-seq以及空间转录组学技术

单细胞 RNA-seq (scRNA-seq) 和单核 RNA-seq (snRNA-seq) 方法能够将复杂的细胞群体分离成独立的单个细胞并进行特定的分子标记, 如加上独特的细胞条形码 (图 2), 最终经过高通量测序之后,



(A)制备的单细胞悬液通过微流控设备形成带有标记的凝胶乳液, 一种类型的细胞会获得同一种类型的磁珠。(B, C)细胞裂解释放RNA并进行逆转录、扩增, 为cDNA贴上条形码进行标识以及(D)文库的制备。在单细胞RNA测序(E)后进行分析, 以绘制分类异质群体细胞的基因表达图(F)。本图由Figdraw绘制。

图2 单细胞RNA测序程序简图

能够获得单个细胞的基因表达谱或基因组序列数据。这些方法现已成为研究衰老异质性的强大工具,能够在分子水平上检查单个细胞,定义其转录组特征(表1)。其中 scRNA-seq 是绘制单个细胞转录组最有效的方法,但细胞体积增大和结构脆弱导致测序深度有限,可能无法充分检测大体积和分离易损的细胞。反之, snRNA-seq 能够获取所有的细胞类型,但由于细胞核中 mRNA 丰度有限,测序敏感性可能会较低<sup>[21]</sup>。相比之下,空间转录组学(spatial transcriptomics, ST)能通过 RNA 测序对小组织切片中空间限定的细胞簇进行深入的转录组学分析,同时保持组织结构的完整性(图3)。目前,ST 的分辨率仍限于 55  $\mu\text{m}$  (表1),但未来有望提高分辨率至单细胞水平并捕获所有的细胞类型,这一能力显著超越了现有 scRNA-seq 和 snRNA-seq 技术所能实

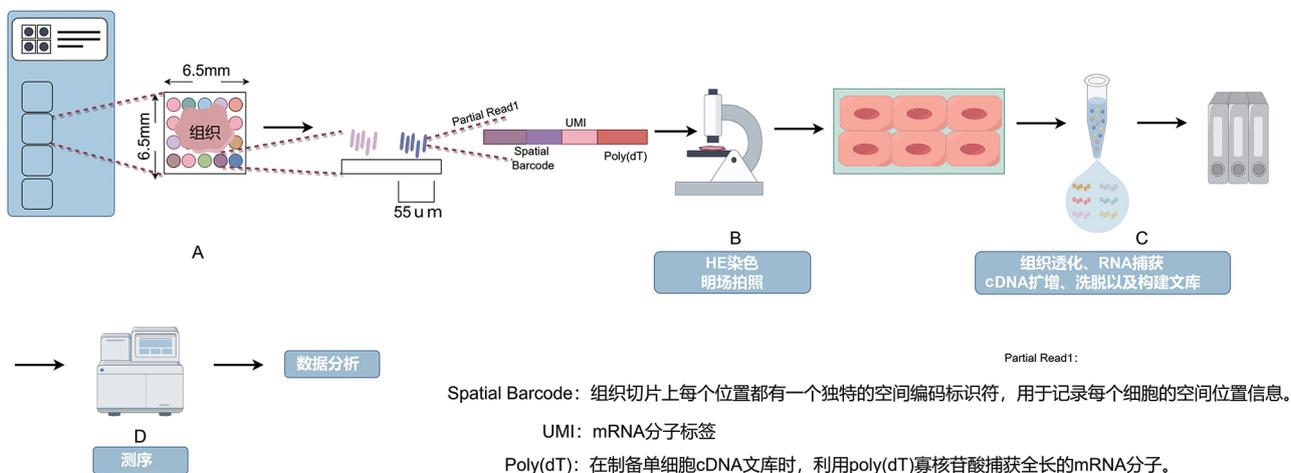
现的水平。该方法可同时检测数千个转录本,有可能发现新的衰老特异性标记<sup>[11]</sup>。虽然已取得这些前沿性的进展,但目前 ST 技术的测序深度仍相对较浅,只能覆盖 50%~60% 的转录本。

### 3.2 成像流式细胞术、质谱技术

此外,近期开发的成像流式细胞术可以准确检测体内的衰老细胞。细胞通过流动室与激光接触使得荧光色素被激发后,对单细胞进行 20 倍、40 倍或 60 倍的放大来收集每个细胞的数字图像(图4),这为细胞分类、功能分群以及特定亚群的精准识别与分离提供了强大的分析手段。它以单细胞水平和高通量方式对无法通过测序测量的衰老指标进行检测,如衰老相关的  $\beta$ -半乳糖苷酶(SA- $\beta$ -gal)阳性染色、细胞体积变大、DNA 损伤灶等。为深入评估和分析衰老,未来单细胞质谱(sc-MS)技术,如单

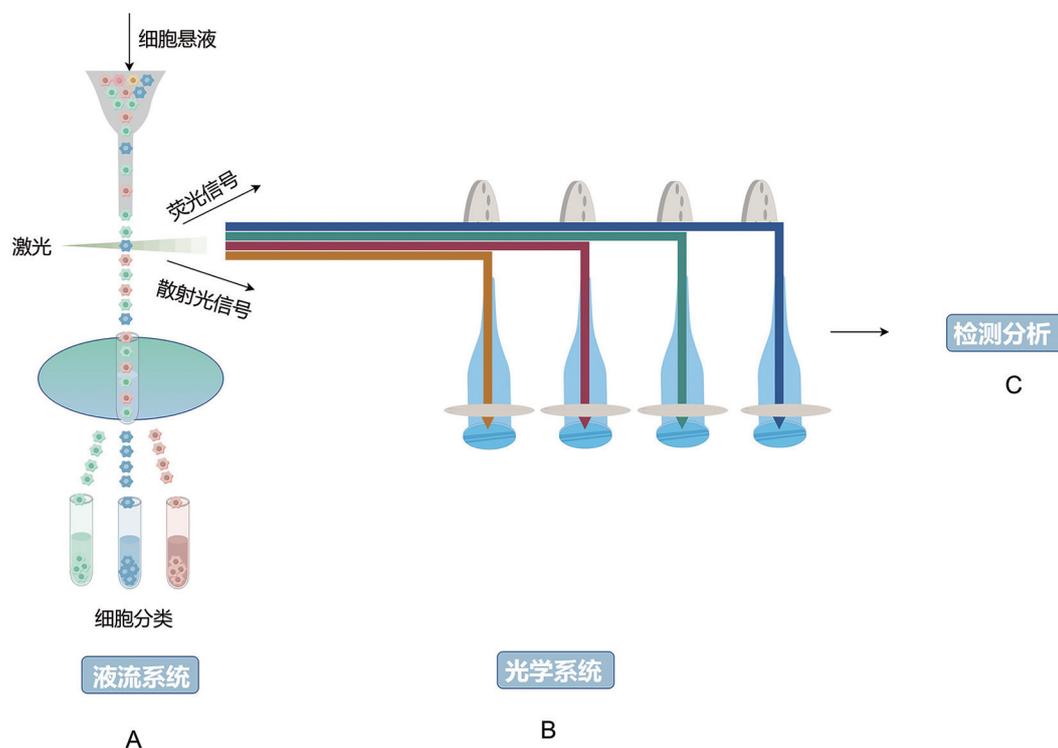
表1 常用测序技术比较

技术名称	优点	缺点	原因	检测目标
单细胞RNA测序分析 (scRNA-seq)	高分辨率分析单个细胞的转录组特征	测序深度有限;难以完整采集到体积较大或结构较为脆弱的细胞	体积增大;物理脆弱性	RNA
单核RNA序列分析 (snRNA-seq)	可获得所有细胞类型	测序灵敏度可能较低	细胞核中的mRNA丰度有限	RNA
空间转录组学(ST)	维持组织结构完整性;支持空间限定的细胞群体的深入分析	测序深度相对较低	样本量小、杂质问题	RNA
成像流式细胞术	允许在单细胞水平和高通量方式下对多种衰老标志物进行检测	缺乏工作流程自动化;分辨率受限	无法实现对同一细胞的重复成像	蛋白质
序列荧光原位杂交 (seqFISH)	高精度鉴定细胞类别及其空间组织	覆盖范围小;数据处理复杂	受光学分辨率和单细胞转录物密度的限制	RNA



(A)利用表达芯片上的4个捕获区域直接对组织位置进行定位。(B)进行组织透化以提取RNA并进行扩增以及(C)文库的制备。在测序(D)后进行数据分析,可直观地展现出不同细胞亚群在组织中的分布和特征。本图由Figdraw绘制。

图3 空间转录组学测序程序简图



(A)细胞样品准备: 将细胞与标记抗体或染料混合, 使细胞表面或细胞内的目标分子被标记。(B)流动检测: 细胞经过微流通道产生荧光信号并被检测仪捕获图像, 获得包含形态和荧光信息的细胞图像。(C)数据分析。本图由Figdraw绘制。

图4 成像流式细胞术程序简图

细胞蛋白质组学和单细胞代谢组学, 有望大规模鉴定衰老细胞的蛋白质和代谢物特征, 为深入理解衰老机制提供新的认知。

在体内鉴定衰老细胞虽然面临着挑战, 但最近也取得了令人鼓舞的进展。有研究利用公开的单细胞数据集, 通过对骨组织样本的分析, 生成了一个衰老相关基因集 (SenMayo), 该基因集包含 125 个基因, 其中许多是衰老相关分泌表型因子 (SASP), 该基因集也能够跨组织和物种高精度地识别衰老细胞<sup>[22]</sup>。结果表明, 清除实验小鼠的衰老细胞后, 骨组织中的基因特异性减少; 在人类患者的脂肪组织中通过药物消耗衰老细胞后也出现了同样的结果。这为在单细胞水平上表征衰老细胞并确定关键细胞间信号通路提供了强大的信息。

### 3.3 序列荧光原位杂交、多重荧光原位杂交技术

与此同时, 高灵敏度检测方法的发展可以在功能上弥补高通量技术的不足。因受限于光学分辨率和单细胞转录本丰度, 单细胞生物学面临的主要挑战是对转录组的原位成像。最近, 序列荧光原位杂交 (sequence fluorescence *in situ* hybridization, seqFISH<sup>+</sup>) 技术也得到了发展, 可以无偏倚地鉴定细胞类别及其在组织中的空间分布<sup>[23]</sup>, 为构建组织空间细胞图

谱和探索原位生物过程研究提供了新的实验手段。这项技术能够分析亚细胞中 mRNA 的定位模式, 以及细胞间配体 - 受体相互作用, 为深入理解组织结构的功能提供了新的工具<sup>[11]</sup>。同样, 一种基于成像的原位细胞类型鉴定和定位的方法也被开发出来, 该方法与 scRNA-seq 相结合创建了分子注释和空间分辨的细胞图谱。该技术可分析约 100 万个细胞, 鉴定多达 70 个神经元群, 这些神经元群在雄性和雌性小鼠中具有不同的神经调节特征和空间组织, 为小鼠下丘脑视前区行为回路的机制研究提供了一个高分辨率的框架<sup>[11]</sup>。因此, 多重荧光原位杂交 (mFISH) 技术通过在单分子分辨率下聚焦 100 多个选定的基因, 可以作为检测衰老细胞的重要方法, 这是验证 sc/snRNA-seq 鉴定的分子靶标以及分析衰老细胞周围微环境所必需的策略。

事实上, 人工智能 (artificial intelligence, AI) 也在分析细胞衰老异质性中发挥关键作用。其中经过多种数据训练和验证, 一项基于机器学习的衰老自动识别程序 SenCID (Senescent Cell Identification) 为分析衰老过程的分子异质性提供了新的计算工具, 成功鉴定出 6 种主要的衰老 ID, 评估了 4 种计算方法, 重建了衰老和疾病状态下的衰老轨迹<sup>[24]</sup>。SenCID

这种基于 AI 技术的细胞衰老检测工具相较于传统的人工鉴定方法在准确性、全面性和客观性方面具有显著优势,这将有助于揭示衰老细胞的异质性,精确识别衰老细胞。总的来说,与传统的人工鉴定方法相比,这种自动化计算分析平台为深入理解复杂生物学过程开辟了新的研究路径。

同时,细胞衰老在不同器官之间存在异质性,甚至在同一器官的 48 种不同细胞类型之间也存在异质性,如大脑、肝脏。这种跨器官以及同器官内部的“衰老异质性”可能源于多种因素,这可能会加重或缓解与年龄相关的神经病理变化。因此有必要采用先进技术阐明潜在的生物学机制,进而为早期诊断和预防疾病提供依据。虽然传统方法存在一定的局限性,但最新技术的出现与发展使得揭示大脑衰老的异质性成为可能。例如,最新研究利用深度表征学习方法 Surreal-GAN 对近 5 万个个体进行分析,发现了 5 种不同的脑萎缩模式,并表征为 R 指数进行量化且讨论了影响 R 指数的各种因素<sup>[25]</sup>,这不仅为大脑内表型的研究提供了新见解,也为预防疾病和诊断疾病提供了新思路。

为更深入理解衰老细胞的异质性特征,近年来也出现了许多针对器官衰老异质性的研究成果。例如,有研究构建了 P21 小鼠模型,为探索 P21 阳性衰老细胞在衰老诱导模型中的基因表达特征,结合单细胞测序与 P16 衰老示踪小鼠模型进一步证实了肝脏中 P21 和 P16 在不同类型衰老细胞之间的表达差异:P21 倾向于在衰老肝细胞中表达而 P16 更倾向于在衰老的非实质细胞中表达<sup>[26]</sup>。另有研究建立了体内细胞衰老的谱系示踪及功能研究技术,揭示了不同细胞类型的衰老细胞在肝脏损伤和修复过程中的命运轨迹及其特定作用,开发了四种互补的遗传策略,研究了不同细胞类型中标记为 P16<sup>INK4a+</sup> 的衰老细胞在体内的命运与功能,实现了对细胞类型特异性衰老的精准靶向<sup>[27]</sup>。这种模型与技术的发现强调了不同器官和细胞衰老异质性的重要性,为后期衰老相关疾病的治疗奠定了基础。与此同时,传统的生物标志物与先进的深度时钟技术相结合,使疾病治疗更加注重个性化干预方案,进而制定针对性的预防和治疗策略。

值得注意的是,人工智能也在分析异质性中发挥不可或缺的作用。通过对大规模数据进行整合分析,人工智能能够自动识别关键的衰老相关表型和调控机制,为进一步揭示这一复杂生物学过程提供新的突破口。我们可以系统地整合衰老的多维特征,

并辅以多种组学衰老时钟及个性化评估,更好地测量和评估个体的整体衰老状态,把局部细胞衰老的异质性与整体衰老状态进行比对,从而加深对细胞衰老异质性在整个生命周期中发生机制的理解。此外,最新组学技术和人工智能分析技术的进步,使得研究如蝙蝠、鲸鱼和裸鼯鼠等非经典模型寿命延长的分子机制变得可行,进而揭示出更多与人类相关的分子通路。未来,基于人工智能的细胞衰老分析程序,有望成为靶向干预研究和疾病早期诊断的重要技术支撑,在预防和治疗衰老相关疾病中发挥关键作用。

综上所述,利用高通量技术、组学技术以及人工智能揭示衰老细胞的异质性已成为可能,并为理解个体在衰老过程中所表现出的不同特征提供了新视角。新技术与新手段的结合不仅致力于加深人们对老龄化的认识与理解,还旨在探索并开辟新的延长健康寿命的途径。这些手段为改善晚年生活质量和减少与增龄性疾病相关的社会和经济压力创造了条件。

### 3 总结和未来展望

人类健康寿命延长的基石是人工智能、生物标志物、衰老生物学和长寿医学四者的结合<sup>[28]</sup>。近几十年来,发达国家人口寿命的延长导致增龄性疾病发病率增加。越来越多的研究表明,细胞衰老对增龄性疾病的发生有着至关重要的作用。但是,不同的衰老细胞具有不同的细胞类型和结构特征,因此衰老细胞的异质性严重阻碍了特定、准确和通用生物标志物的发现和建立。所以识别衰老细胞的关键挑战是缺乏对衰老细胞的特定标记,缺乏对衰老细胞的精确识别。衰老细胞除亚群的分子、转录组表型以及 SASP 分子方面各不相同以外,诱发因素、病理生理背景和作用也是高度异质的<sup>[11]</sup>。所以,衰老相关表型的独特性、异质性和动态性问题的存在,使得人们即使对衰老细胞鉴定方法充满兴趣但也只能望而止步。作为一项重要的进展,靶向衰老细胞,特别是促进其从组织中清除,抑制衰老细胞在生物体衰老过程中的病理影响的新策略在临床前研究中显示出了突出的潜力。虽然缺乏适当的衰老特异性标志物和安全的靶向策略,但许多先驱研究已经处于临床试验的早期阶段,而且取得了令人鼓舞的结果。除此之外,随着新技术的发展,人工智能技术将与生物学深度结合,在策略创新方面为 senolytic drugs 的研发和临床试验的开展提供更深入的见解,

并为制定个性化的抗衰老方案奠定基础<sup>[28]</sup>。增龄性疾病干预策略的有效性、可靠性、发展阶段和潜力的相关研究, 将为未来长寿医学的发展提供坚实的基础。

### [参 考 文 献]

- [1] Song S, Lam EW, Tchkonina T, et al. Senescent cells: emerging targets for human aging and age-related diseases. *Trends Biochem Sci*, 2020, 45: 578-92
- [2] Gasek NS, Kuchel GA, Kirkland JL, et al. Strategies for targeting senescent cells in human disease. *Nat Aging*, 2021, 1: 870-9
- [3] Itahana K, Campisi J, Dimri GP. Methods to detect biomarkers of cellular senescence: the senescence-associated  $\beta$ -galactosidase assay. *Methods Mol Biol*, 2007, 371: 21-31
- [4] Severino J, Allen RG, Balin S, et al. Is  $\beta$ -galactosidase staining a marker of senescence *in vitro* and *in vivo*? *Exp Cell Res*, 2000, 257: 162-71
- [5] Antonangeli F, Zingoni A, Soriani A, et al. Senescent cells: living or dying is a matter of NK cells. *J Leukoc Biol*, 2019, 105: 1275-83
- [6] Georgakopoulou EA, Tsimaratou K, Evangelou K, et al. Specific lipofuscin staining as a novel biomarker to detect replicative and stress-induced senescence. A method applicable in cryo-preserved and archival tissues. *Aging (Albany NY)*, 2013, 5: 37-50
- [7] Shimi T, Butin-Israeli V, Adam SA, et al. The role of nuclear lamin B1 in cell proliferation and senescence. *Genes Dev*, 2011, 25: 2579-93
- [8] García-Fleitas J, García-Fernández A, Martí-Centelles V, et al. Chemical strategies for the detection and elimination of senescent cells. *Acc Chem Res*, 2024, 57: 1238-53
- [9] Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res*, 1961, 25: 585-621
- [10] Hernandez-Segura A, de Jong TV, Melov S, et al. Unmasking transcriptional heterogeneity in senescent cells. *Curr Biol*, 2017, 27: 2652-60.e4
- [11] Sun Y. An updated landscape of cellular senescence heterogeneity: mechanisms, technologies and senotherapies. *Transl Med Aging*, 2023, 7: 46-51
- [12] Zhu Y, Tchkonina T, Pirtskhalava T, et al. The Achilles' heel of senescent cells: from transcriptome to senolytic drugs. *Aging Cell*, 2015, 14: 644-58
- [13] Yousefzadeh MJ, Zhu Y, McGowan SJ, et al. Fisetin is a senotherapeutic that extends health and lifespan. *EBioMedicine*, 2018, 36: 18-28
- [14] Chang J, Wang Y, Shao L, et al. Clearance of senescent cells by ABT263 rejuvenates aged hematopoietic stem cells in mice. *Nat Med*, 2016, 22: 78-83
- [15] Justice JN, Nambiar AM, Tchkonina T, et al. Senolytics in idiopathic pulmonary fibrosis: results from a first-in-human, open-label, pilot study. *EBioMedicine*, 2019, 40: 554-63
- [16] Hickson LJ, Langhi Prata LGP, Bobart SA, et al. Senolytics decrease senescent cells in humans: Preliminary report from a clinical trial of Dasatinib plus Quercetin in individuals with diabetic kidney disease. *EBioMedicine*, 2019, 47: 446-56
- [17] Muñoz-Espín D, Rovira M, Galiana I, et al. A versatile drug delivery system targeting senescent cells. *EMBO Mol Med*, 2018, 10: e9355
- [18] Yosef R, Pilpel N, Tokarsky-Amiel R, et al. Directed elimination of senescent cells by inhibition of BCL-W and BCL-XL. *Nat Commun*, 2016, 7: 11190
- [19] Burnaevskiy N, Oshima J, Mendenhall AR. Rapid emergence of transcriptional heterogeneity upon molecular stress predisposes cells to two distinct states of senescence. *Geroscience*, 2023, 45: 1115-30
- [20] Wechter N, Rossi M, Anerillas C, et al. Single-cell transcriptomic analysis uncovers diverse and dynamic senescent cell populations. *Aging (Albany NY)*, 2023, 15: 2824-51
- [21] Truong L, Chen YW, Barrere-Cain R, et al. Single-nucleus resolution mapping of the adult *C. elegans* and its application to elucidate inter- and trans-generational response to alcohol. *Cell Rep*, 2023, 42: 112535
- [22] Saul D, Kosinsky RL, Atkinson EJ, et al. A new gene set identifies senescent cells and predicts senescence-associated pathways across tissues. *Nat Commun*, 2022, 13: 4827
- [23] Eng CL, Lawson M, Zhu Q, et al. Transcriptome-scale super-resolved imaging in tissues by RNA seqFISH. *Nature*, 2019, 568: 235-9
- [24] Tao W, Yu Z, Han JDJ. Single-cell senescence identification reveals senescence heterogeneity, trajectory, and modulators. *Cell Metab*, 2024, 36: 1126-43.e5
- [25] Yang Z, Wen J, Erus G, et al. Brain aging patterns in a large and diverse cohort of 49,482 individuals. *Nat Med*, 2024, 30: 3015-26
- [26] Chen M, Wu G, Lu Y, et al. A p21-ATD mouse model for monitoring and eliminating senescent cells and its application in liver regeneration post injury. *Mol Ther*, 2024, 32: 2992-3011
- [27] Zhao H, Liu Z, Chen H, et al. Identifying specific functional roles for senescence across cell types. *Cell*, 2024, 187: 7314-34.e21
- [28] Lyu YX, Fu Q, Wilczok D, et al. Longevity biotechnology: bridging AI, biomarkers, geroscience and clinical applications for healthy longevity. *Aging*, 2024, 16: 12955-76