

DOI: 10.3724/cbls.2026095

CSTR: 32203.14.cbls.2026095

文章编号: 1004-0374(2026)06-1058-14



田小利, 南昌大学生命科学学院二级教授, 科技部973项目“血管衰老及相关疾病的生物学基础”首席; 科技部重点研发“营养、运动对老年健康的影响和干预作用”项目负责人。江西省创新创业高层次人才“千人计划”入选者, 组建南昌大学人类衰老研究所。原南昌大学生命科学学院院长, 享受国务院政府特殊津贴。主要研究衰老及心血管疾病的分子机制。主持国家自然科学基金委重点项目4项、科技部973及重点研发课题4项, 国家自然科学基金面上项目、江西省重点研发等多项。中国生理学会衰老与健康专业委员会主任委员, 中国老年学和老年医学学会衰老基础医学主任委员、老年病学分会副主任委员、基础与转化医学分会副主任委员。任*Aging Cell*、*BioEssays*、*Mol Genet Genomics*、*Genes*等期刊编委。发表科研论文(包括*Nature*等)110余篇, 出版书籍6部; 曾获教育部科技进步奖2项、省科技进步奖2项、发明专利9项。

## 细胞衰老及衰老相关分泌表型

于振平<sup>1</sup>, 赖珩莉<sup>1</sup>, 向阳<sup>2,3</sup>, 田小利<sup>3,4\*</sup>

(1 江西省人民医院及江西省心血管病医院, 南昌 330006; 2 南昌大学生命科学学院及人类衰老研究所代谢与肌少症研究室, 南昌 330031; 3 江西省衰老与疾病重点实验室, 南昌 330031; 4 南昌大学生命科学学院及人类衰老研究所血管衰老及疾病研究室, 南昌 330031)

**摘 要:** 细胞衰老指细胞永久失去复制能力且具有以衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP)等为特征的生长状态, 是个体衰老及疾病的危险因素。细胞衰老可分为主动型(程序型)和被动型(或诱导型)衰老。主动型衰老包括发育等过程中出现的衰老; 被动型衰老包括复制型衰老、原癌基因诱导的衰老、组织损伤诱导的衰老、静息细胞起源型衰老, 以及其他应激导致的衰老等。尽管衰老细胞不再分裂但仍保持代谢活性, 可通过SASP因子发挥自分泌或旁分泌作用, 参与多种生理和病理过程, 包括细胞衰老状态维持、诱导周围细胞衰老、免疫监视与衰老细胞的清除、组织分化与形成、伤口愈合与组织纤维化控制、细胞干性调节等。虽然已知SASP组分主要包括促炎细胞因子、趋化因子、生长因子、胞外基质重塑酶、外泌体和其他活性成分, 如活性脂质及代谢产物等, 但事实上, SASP是一个动态过程, 具有高度异质性, 以适应复杂精细的细胞通讯需求。本文系统介绍细胞类型、衰老类型以及衰老程度等对SASP异质性的影响及机制, 探讨通过控制SASP延缓或减轻衰老及相关疾病的可能性, 以增加对细胞衰老异质性的认识。最后强调“延缓衰老”不仅是改善衰老标志物, 而是通过维持、重建或改善细胞、组织以及个体的生理功能, 达到老年健康的目标。

**关键词:** 细胞衰老; 衰老相关分泌表型; 程序型衰老; 诱导型衰老; 衰老相关分泌表型抑制剂

中图分类号: Q255 文献标识码: A

## Cellular senescence and senescence-associated secretory phenotypes

YU Zhen-Ping<sup>1</sup>, LAI Heng-Li<sup>1</sup>, XIANG Yang<sup>2, 3</sup>, TIAN Xiao-Li<sup>3, 4\*</sup>

(1 Jiangxi Provincial Cardiovascular Hospital, Jiangxi Provincial People's Hospital, Nanchang 330006, China;  
2 Metabolic Control and Aging, Human Aging Research Institute and School of Life Science, Nanchang

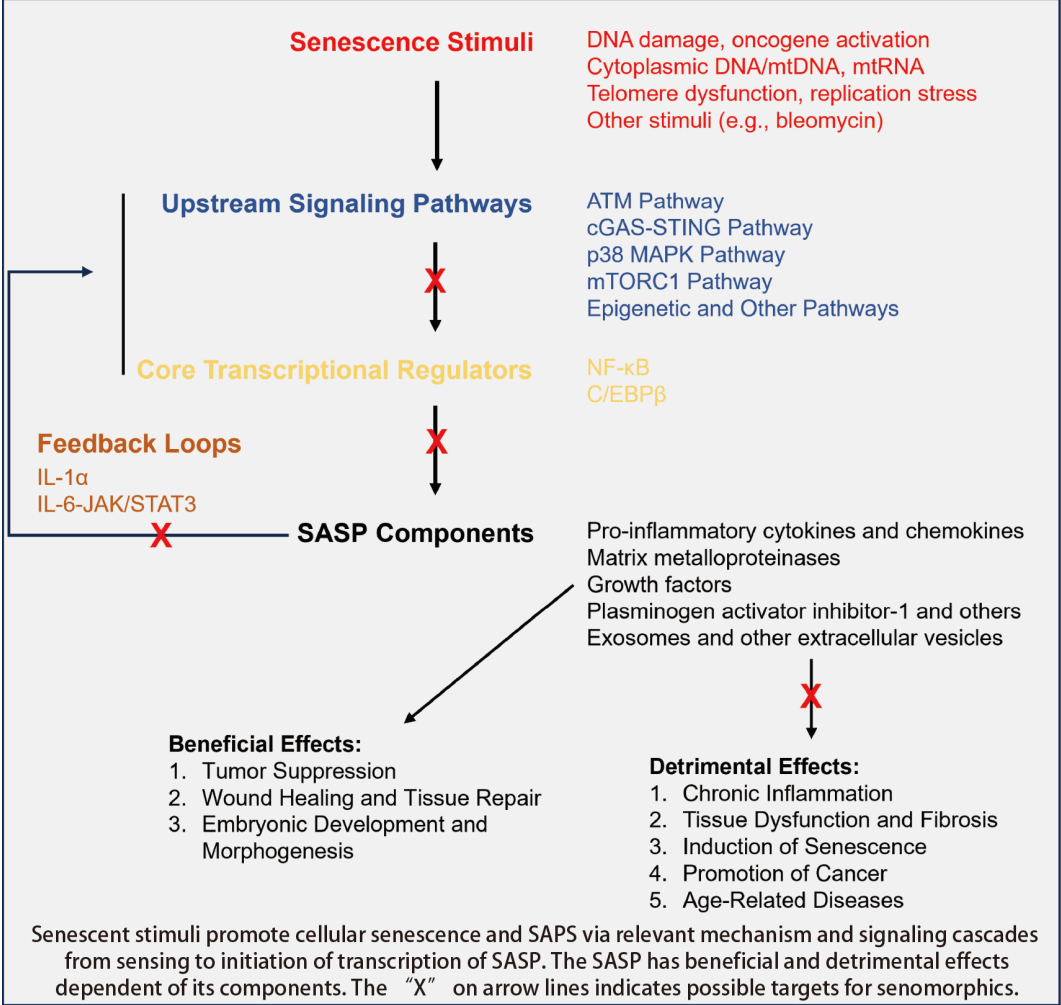
收稿日期: 2026-02-25; 修回日期: 2026-04-10

基金项目: 科技部重点研发计划(2023YFC3603300); 国家自然科学基金重点项目(82330046); 血管衰老教育部重点实验室开放课题基金(VAME-2025-1)

\*通信作者: E-mail: tianxiaoli@ncu.edu.cn

University, Nanchang 330031, China; 3 Jiangxi Key Laboratory of Aging and Diseases, Nanchang 330031, China; 4 Aging and Vascular Diseases, Human Aging Research Institute and School of Life Science, Nanchang University, Nanchang 330031, China)

**Abstract:** Cellular senescence refers to a permanent state of cell cycle arrest manifested primarily by the senescence-associated secretory phenotype (SASP), acting as a key driver of organismal aging and age-related diseases. It can be categorized into active senescence (or programmed senescence) and passive senescence that is induced by senescent stressors, including replication, oncogene, tissue damage, quiescence, and many others. SASP is a complex secretory mixture containing proinflammatory cytokines, chemokines, growth factors, extracellular matrix remodelers, damage-associated molecular patterns, and extracellular vesicles. *Via* autocrine and paracrine signaling, SASP exerts dual functions, that is, acute transient SASP mediates tumor suppression, wound healing, and development, whereas chronic persistent SASP promotes sustained inflammation, fibrosis, and disease progression. SASP is dynamic and regulated by multiple signaling pathways including ATM, p38 MAPK, cGAS-STING, which sense senescence stimuli such as DNA damage and oncogenic activation, and subsequently activate NF-κB and C/EBPβ to drive SASP expression. SASP is highly heterogeneous, varying with senescence types, duration, and cell lineages. Senomorphic therapy targeting SASP mitigates tissue damage without eliminating senescent cells, offering advantages over senolytic approaches. Representative agents include rapamycin, metformin, resveratrol, and spermidine. Clinical translation faces challenges including inaccurate quantitative measurement of aging, SASP heterogeneity, undefined intervention windows, off-target effects, and potential loss of beneficial SASP functions. Future strategies demand selective SASP inhibition to preserve beneficial signaling while suppressing detrimental components, with long-term efficacy validated by physiological functional assessments.



**Key words:** cellular senescence; senescence-associated secretory phenotype; programmed senescence; induced senescence; senomorphics

20世纪60年代初, Hayflick等<sup>[1,2]</sup>在体外培养细胞时发现, 人类原代二倍体细胞体外培养传到一定时间便不能再增殖, 这种细胞“增殖极限”即 Hayflick极限(Hayflick limit)。Hayflick等<sup>[2]</sup>将此“增殖极限”解释为细胞衰老(cellular senescence)所致, 首次提出细胞衰老的概念。到70年代, Olovnikov<sup>[3]</sup>提出 Hayflick极限可能与染色体末端结构相关; 90年代, Greider和Wright研究团队证实 Hayflick极限是端粒随细胞分裂缩短至一定程度所致<sup>[4,5]</sup>。Hayflick极限是复制型衰老(replicative senescence)的特征, 端粒缩短解释了该类型衰老的机制。

细胞衰老可以简单定义为不可逆的细胞周期停滞状态, 是个体衰老及疾病的危险因素<sup>[6]</sup>。后来研究发现, 除了复制型衰老, 还有多种其他类型的衰老。目前细胞衰老缺乏统一的分类方法, 有研究将细胞衰老分为复制型衰老(端粒依赖型, telomere-dependent senescence)和诱导型衰老(端粒非依赖型, non-telomeric senescence, 或者非复制型衰老, non-replicative senescence), 后者包括氧化应激诱导的细胞衰老(oxidative stress-induced premature senescence)、基因或遗传毒性诱导的细胞衰老(genotoxic stress-induced premature senescence)以及原癌基因诱导的细胞衰老(oncogene-induced senescence, OIS)<sup>[7]</sup>。也有研究将细胞衰老分为端粒依赖的复制型衰老、程序化衰老和诱导型衰老(包括原癌基因诱导的细胞衰老、DNA损伤诱导的细胞衰老、表观遗传学诱导的细胞衰老和线粒体功能异常诱导的细胞衰老等)<sup>[8]</sup>。还有的把细胞衰老分为细胞内诱导物引起的衰老(如端粒缩短引起的复制型衰老、原癌基因诱导的衰老等)和细胞外诱导物引起的衰老(如终末端糖基化产物(advanced glycation end products)、抗癌药物等诱导的细胞衰老)<sup>[9]</sup>。本文将细胞衰老分为两大类: (1) 主动型或程序型衰老(active or programmed senescence), 主要指与发育分化相关的衰老(developmental senescence)<sup>[10]</sup>; (2) 被动或诱导型衰老(passive or stress-induced senescence), 例如复制型衰老、原癌基因诱导衰老<sup>[11,12]</sup>、组织损伤诱导衰老(wound healing-induced senescence)<sup>[13,14]</sup>、静息细胞起源型衰老(quiescence origin senescence)<sup>[15,16]</sup>, 其他如氧化应激、基因毒性以及抗癌治疗等诱导的细胞衰老(stress/damage-induced senescence)。“主动”和“被动”的细胞衰老分类有助于本综述更合理地解释

衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP)。

围绕细胞衰老的研究已经超过半个世纪, 虽然人们对衰老细胞的形态、功能和分子标志物进行了大量深入的研究, 但细胞衰老的完整特征仍缺乏统一的认识。主要原因是细胞衰老特征受类型、时间、体内外环境的影响较大, 多数细胞衰老特征与细胞损伤或功能异常的特征重叠, 导致这些特征很难具备“衰老特异性”。我们之前根据本团队的研究结合已有的文献报道, 系统梳理了体外培养细胞在衰老中的改变, 包括细胞形态和亚细胞结构如细胞膜、线粒体、溶酶体、内质网和细胞核以及细胞通讯和功能等的变化<sup>[6,17,18]</sup>。事实上, 细胞衰老最基本的特征是“细胞周期不可逆停滞”<sup>[2]</sup>, 其他改变则为辅助特征, 因为它们不是所有衰老细胞都具备的。例如, 端粒和细胞周期蛋白(P16、P21)以及抗凋亡功能等改变受衰老类型影响较大<sup>[11,19-22]</sup>。端粒缩短主要出现在复制型衰老; 抗凋亡属性基本不存在于原癌基因诱导的细胞衰老且与衰老的时期有密切关系<sup>[20,23]</sup>。而代谢改变、衰老相关半乳糖苷酶活性以及亚细胞结构和功能等受多种因素影响, 也限制其衰老特异性。即使最常用的检测细胞衰老的衰老相关半乳糖苷酶活性也可能受高细胞密度、撤血清培养等影响而产生假阳性, 而一些衰老细胞不表达衰老相关半乳糖苷酶导致假阴性<sup>[24,25]</sup>, 甚至样品存放时间过长也会导致假阴性<sup>[26]</sup>。衰老相关半乳糖苷酶的表达不是衰老之必需, 也不会影响衰老的进程<sup>[27]</sup>。SASP是多种衰老细胞的分泌特征(下文会有更详细的讨论), Campisi团队早期报道SASP与DNA损伤密切相关, 发现过表达细胞周期蛋白P16或P21虽然可以引起细胞衰老, 但并不能增加SASP<sup>[28]</sup>, 认为“没有DNA损伤就没有SASP”<sup>[29]</sup>。后来研究发现多种类型的衰老细胞, 包括复制型衰老、DNA损伤诱导型衰老、原癌基因诱导型衰老、治疗诱导型衰老(therapy-induced senescence)、线粒体功能异常相关的衰老、发育型衰老、组织损伤诱导的细胞衰老等, 均表达不同的SASP组分<sup>[8]</sup>。因此, SASP成为涵盖最多衰老类型的特征。综合这些现象, 可以得出相对合理的细胞衰老的定义: 细胞衰老是指细胞永久失去复制能力且一般具有以SASP等为特征的细胞生长状态, 是个体衰老及疾病的危险因素。

尽管SASP广泛存在于各种类型的细胞衰老中,但近年研究发现其组分受细胞组织类型、衰老类型和阶段的影响,表现出明显的异质性。这里我们探讨SASP异质性的生物学功能、机制和通过控制SASP延缓或减轻衰老及相关疾病的可能性。

## 1 SASP的组成

自从发现细胞衰老这一现象之后,人们除了对衰老细胞的结构和功能进行大量研究之外,对其分子机制也进行了全面探索。尤其是组学技术,包括芯片杂交、新一代测序技术和蛋白质组学以及代谢组学等,结合单细胞尺度和时空维度,为深入、系统认识细胞在衰老过程中分子层面的变化提供了有利条件。

2003年,Zhang等<sup>[30]</sup>利用芯片杂交技术研究成纤维细胞与人乳腺上皮细胞在复制型衰老转录指征(transcriptional fingerprint)时发现,两种细胞衰老过程中所发生的基因表达改变存在显著差异,但表达上调的基因位点均呈现出染色体空间上的物理聚集特征,提示衰老伴随染色质高级结构的重塑。2004年,Mason等<sup>[31]</sup>比较了原癌基因诱导型和复制型成纤维细胞衰老之间转录组的差异。之后,Campisi团队利用抗体芯片比较了不同细胞以及衰老类型之间的异同,发现这些分泌蛋白虽然存在差异,但都高表达细胞炎症因子、免疫调节因子和生长因子等<sup>[32]</sup>。他们发现不同类型的衰老细胞,都会共同分泌特定的因子,因此把这些衰老细胞分泌的因子统称为“衰老相关分泌表型(SASP)”<sup>[32,33]</sup>。

SASP概念自提出至今已近20年,对其组分的深入研究发现SASP是由衰老细胞分泌或由跨膜蛋白通过胞外结构域脱落释放到细胞外空间的,包含蛋白质、脂质、代谢物、细胞外囊泡和其他物质的复杂混合物<sup>[34-36]</sup>。蛋白质是发现最早、占比最大的一类SASP组分,主要包括:(1)促炎细胞因子,如白细胞介素IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、IL-11和肿瘤坏死因子TNF- $\alpha$ 等<sup>[37,38]</sup>,可以介导炎症和免疫反应;(2)趋化因子,如CCL2、CXCL2、CXCL4、CXCL5、CXCL8、CXCL10等<sup>[39,40]</sup>,具有介导单核细胞和免疫细胞浸润,或增强自然杀伤细胞活性等功能;(3)生长因子,如TGF- $\beta$ 、GDF15、HGF、VEGF、SCF、SDF-1等<sup>[41-44]</sup>;(4)胞外基质重构酶类,如基质金属蛋白酶(MMP)家族成员MMP1、MMP9、MMP13等,基质金

属蛋白酶抑制剂家族成员TIMP-1、TIMP2等,血浆纤溶酶原抑制剂PAI-1、PAI-2等,参与细胞外基质重塑<sup>[45]</sup>;(5)活性脂质及代谢产物,包括白三烯、花生四烯酸衍生脂质15d-PGJ2等<sup>[46-48]</sup>;(6)细胞外囊泡,包括外泌体和微囊泡,其中包含蛋白质、脂质和非编码核酸;(7)其他组分,如止血相关因子SERPINE2、THBS1等<sup>[49]</sup>、损伤相关的分子模式(damage-associated molecular patterns,DAMPs)HMGB1<sup>[50]</sup>等。与年轻细胞相比,衰老细胞分泌的细胞外囊泡的大小、数量及内容物均有差别<sup>[50]</sup>。这些组分是衰老细胞与周围细胞通讯的物质基础,需要注意的是这些组分受多种因素影响,具有明显的异质性(见下文)。

## 2 SASP的生物学功能

SASP因子可以通过自分泌和旁分泌途径影响组织微环境和周围细胞;它们的作用具有两面性,根据背景、时序及成分构成发挥“有害”或“有益”的作用<sup>[51]</sup>。

### 2.1 维持细胞衰老状态

衰老细胞通过分泌相关因子,以正反馈环路的方式维持自身的增殖停滞状态。关键的SASP成分如IL-6、IL-8可通过受体介导的信号通路持续阻滞细胞周期,阻止具有潜在恶性转化风险的细胞重新进入细胞周期<sup>[52,53]</sup>。这种自分泌信号确保了衰老表型的稳定性,对肿瘤抑制具有重要意义。

### 2.2 诱导周围细胞衰老

除自分泌效应外,SASP因子还可通过旁分泌机制诱导邻近正常细胞发生衰老,即旁分泌衰老。TGF- $\beta$ 家族配体、VEGF、CCL2、CCL20等是介导该过程的关键分子,其中TGF- $\beta$ 通过调控P15和P21的表达发挥尤为关键的作用。衰老信号向周围细胞传递,可在组织微环境中形成持续的炎症刺激与信号放大效应,其结果既可发挥保护性作用,也可产生病理性效应<sup>[54]</sup>。

值得注意的是,尽管细胞衰老在进化中作为一种肿瘤抑制机制存在,但持续释放SASP却可促进肿瘤进展。比如衰老的基质细胞分泌相关因子,可增强上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT),通过分泌VEGF促进血管生成,并为肿瘤细胞的增殖与侵袭营造容许性微环境。除此,IL-6、IL-8及MMPs在促进肿瘤侵袭与转移过程中尤为关

键,这也体现了衰老的拮抗多效性<sup>[32]</sup>。

### 2.3 免疫监视与清除

SASP在免疫监视过程中发挥关键作用,主要招募并激活固有免疫系统与适应性免疫系统的各类效应因子。如趋化因子CCL2(MCP-1)能够招募巨噬细胞,而其他SASP因子可激活自然杀伤细胞(NK细胞)与T细胞,使其识别并清除衰老细胞<sup>[55,56]</sup>。这种清除作用对肿瘤抑制与组织稳态维持有重要意义。比如在OIS中,SASP介导的免疫监视也可促进癌前细胞的清除,是机体重要的抗肿瘤机制。然而,慢性持续的SASP反而会通过招募调节性T细胞、髓源抑制细胞等免疫抑制性细胞,促进肿瘤细胞免疫逃逸,表现出病理学特征<sup>[57]</sup>。

### 2.4 伤口愈合与组织修复

瞬时性表达的SASP对伤口愈合与组织修复至关重要。已证实衰老的成纤维细胞与内皮细胞可迅速出现在创伤部位,并通过分泌血小板衍生生长因子AA(PDGF-AA)诱导肌成纤维细胞分化,从而加速伤口闭合。SASP可提供组织修复所需的促炎细胞因子、基质重塑蛋白酶以及生长刺激因子<sup>[58]</sup>。不过,若衰老细胞持续蓄积,原本有益的SASP因子反而会产生有害作用<sup>[14]</sup>。

### 2.5 组织重塑与控制纤维化

SASP组分尤其是MMPs等,可促进细胞外基质重塑,包括限制过度纤维化。在肝纤维化模型中,肝星状细胞发生衰老并分泌SASP因子,进而招募免疫细胞清除促纤维化细胞,从而防止胶原过度沉积。同样,该功能具有环境依赖性:瞬时性SASP可限制纤维化扩大,而持续产生的SASP则会加重纤维化,导致组织弹性下降、器官功能受损<sup>[59]</sup>。

### 2.6 胚胎发育

SASP可通过胚胎发生过程中的程序型衰老参与发育进程。衰老细胞出现在特定发育阶段,并通过分泌SASP因子(包括可刺激细胞增殖与组织形成的FGF家族成员)参与组织形态分化与发生。这些衰老细胞在完成发育功能后可被巨噬细胞有效清除,确保衰老在所需的时空发挥正常生理作用<sup>[10,60]</sup>。

### 2.7 细胞可塑性与干性

SASP可影响细胞可塑性,并促进邻近细胞获得类干细胞特性。角质形成细胞短期暴露于SASP因子会导致干细胞相关基因的表达上调,增强其再生

能力。这种重编程作用有助于损伤后的组织再生<sup>[61]</sup>。然而,如前文所述,长期暴露于SASP会诱导次级衰老,体现了SASP效应具有时序依赖性。

### 2.8 参与衰老相关疾病的发生

当衰老细胞随增龄持续存在并不断累积时,慢性SASP便成为衰老相关疾病的重要驱动因素。持续分泌的IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 等促炎因子会促进衰老相关慢性炎症(inflammaging),参与高血压、动脉粥样硬化、主动脉夹层、骨关节炎、2型糖尿病及神经退行性疾病等多种衰老相关疾病的发生和发展<sup>[62-65]</sup>。除此,SASP因子可破坏组织结构、损害干细胞功能,并通过TGF- $\beta$ 抑制脂肪细胞分化,诱导胰岛素抵抗,进而参与代谢功能障碍的发生<sup>[66]</sup>。

总而言之,在体内SASP的功能表现出两面性,即急性、瞬时的SASP可发挥有益作用,包括肿瘤抑制、伤口愈合、组织重塑以及发育早期形态发生;当衰老细胞持续存在时,慢性持续的SASP则会驱动炎症、纤维化及疾病发生。因此,研究SASP的功能只有与时空结合才有意义。

## 3 SASP的调控机制

SASP的形成是一个动态和缓慢发生的过程,其表达和分泌涉及多个层次,包括染色质重塑、基因转录、转录后调节、mRNA翻译、细胞内运输和分泌控制<sup>[32]</sup>。概括起来,细胞通过ATM、p38 MAPK、mTORC1和cGAS-STING等感受衰老诱导信号(DNA损伤、原癌基因激活、胞内DNA片段等刺激),然后激活NF- $\kappa$ B及其辅助转录增强因子C/EBP $\beta$ 等,最后启动SASP相关组分的表达。值得注意的是,P53/P21和P16/RB信号通路主要与细胞周期停滞相关,不参与SASP的直接调控。具体而言,P53/P21由DNA损伤信号激活,启动细胞周期停滞过程;P16/RB信号通路维持细胞停滞状态。以下简单介绍部分对SASP有重要调控作用的信号通路结点分子。

### 3.1 核因子 $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)

NF- $\kappa$ B的激活是启动SASP的核心事件,是SASP表达的主要驱动因子<sup>[67]</sup>,可以被多种衰老刺激信号激活,如ATM、p38 MAPK、mTORC1和cGAS-STING均可通过NF- $\kappa$ B调控SASP<sup>[68]</sup>。具体过程包括NF- $\kappa$ B(主要是p65/p50异二聚体)激活后入核,直接结合IL-6、IL-8、IL-1 $\alpha$ 、MCP-1、GM-CSF

等多种SASP因子的基因启动子区域,驱动转录。在这个过程中,IL-1 $\alpha$ 是关键的上游正反馈信号,衰老细胞表面的IL-1 $\alpha$ 以自分泌方式持续激活NF- $\kappa$ B,维持SASP的持久性。mTOR通过促进IL-1 $\alpha$ 的翻译,间接增强NF- $\kappa$ B活性。

### 3.2 CCAAT/增强子结合蛋白 $\beta$ (C/EBP $\beta$ )

C/EBP $\beta$ 作为转录增强子,对NF- $\kappa$ B的转录调控有协同放大作用。NF- $\kappa$ B和C/EBP $\beta$ 可共同占据同一启动子区域(如IL-6、IL-8启动子),形成协同转录激活。另外,两者之间存在蛋白质-蛋白质相互作用,可在染色质水平协同招募转录共激活因子。在细胞衰老早期,NF- $\kappa$ B先被DNA损伤信号快速激活,启动初始SASP因子表达;而在晚期,C/EBP $\beta$ 逐步累积并被激活,与NF- $\kappa$ B协同放大并稳定SASP表达谱<sup>[69]</sup>。在癌基因诱导的衰老中,C/EBP $\beta$ 调控炎症基因IL-6、IL-8、IL-1 $\beta$ 的表达,特别是C/EBP $\beta$ 被招募到IL-6启动子上,形成IL-6与C/EBP $\beta$ 的正反馈环,维持并放大炎症网络的激活<sup>[53]</sup>。此外,OIS期间C/EBP $\beta$ 激活可以调控多种CXCR2配体的表达<sup>[52]</sup>。在用博来霉素处理的老化成纤维细胞中,834个负责合成SASP成分的基因中有127个依赖C/EBP $\beta$ <sup>[70]</sup>,表现出NF- $\kappa$ B对SASP的启动和核心驱动与C/EBP $\beta$ 的协同放大作用,两者通过IL-6/IL-1 $\alpha$ 介导的正反馈环路共同维持SASP的持久性和强度。

### 3.3 cGAS-STING通路

细胞质DNA感知通路cGAS-STING首先激活TBK1(TANK结合激酶1),然后TBK1激活IKK复合物,促进I $\kappa$ B $\alpha$ 磷酸化降解,释放NF- $\kappa$ B入核,转录激活IL-6、IL-8、IL-1 $\beta$ 等经典炎症性SASP因子;同时TBK1也可以直接磷酸化IRF3,使其二聚化入核,诱导I型干扰素及干扰素刺激基因(ISGs)表达,形成干扰素型SASP。另外,cGAS-STING通路与DNA损伤-p38 MAPK通路协同作用,并通过IL-1 $\alpha$ /NF- $\kappa$ B正反馈环路维持SASP的持久表达。细胞质cGAS-STING通路的异常激活还可以通过IFN- $\beta$ 诱发SASP<sup>[71]</sup>。除此,线粒体释放线粒体DNA(mtDNA)到细胞质,也可以激活cGAS/STING通路,从而驱动SASP<sup>[72]</sup>。少数线粒体外膜通透(miMPOP)调节SASP的机制同样涉及cGAS-STING信号通路<sup>[73]</sup>。

### 3.4 mTOR信号通路

多种促衰老因素可激活mTOR信号通路,在转录和翻译层面调控SASP组分表达。在翻译调控层

面,mTORC1磷酸化4E-BP1使其失活,释放eIF4E启动cap依赖性翻译,选择性促进IL-1 $\alpha$ 、IL-6等SASP因子mRNA的翻译。其中,IL-1 $\alpha$ 的翻译上调尤为关键,其通过自分泌方式持续激活NF- $\kappa$ B,形成正反馈环路维持SASP表达。同时,mTORC1通过磷酸化S6K1激活下游效应分子,促进SASP相关mRNA的核糖体募集和翻译延伸<sup>[74]</sup>。在转录调控层面,mTORC1通过促进MAPKAPK2的翻译间接稳定SASP因子mRNA。MAPKAPK2磷酸化RNA结合蛋白ZFP36L1使其失活,阻止其降解IL-6、IL-8等mRNA的AU富集元件,从而延长SASP因子mRNA半衰期<sup>[75]</sup>。此外,mTORC1还可通过抑制自噬促进GATA4蛋白积累,后者作为转录因子直接驱动部分SASP基因表达。最后,mTORC1与cGAS-STING、NF- $\kappa$ B通路形成调控网络,促进SASP转录,同时稳定SASP mRNA,延长其表达<sup>[76]</sup>。mTORC1信号通路是连接衰老细胞代谢状态与炎症分泌表型的关键分子<sup>[77]</sup>。

### 3.5 ATM信号通路

共济失调毛细血管扩张症突变基因(ataxia telangiectasia-mutated gene, ATM)是DNA损伤应答的核心激酶,在感知DNA双链断裂后被MRN复合物募集并自磷酸化激活,通过多条下游通路驱动SASP表达。ATM激活NF- $\kappa$ B是SASP启动的关键机制。ATM在核内磷酸化NEMO(IKK $\gamma$ ),促使NEMO与ATM形成复合物输出至胞质,随后激活IKK $\alpha$ / $\beta$ 复合物,诱导I $\kappa$ B $\alpha$ 磷酸化降解,释放NF- $\kappa$ B入核转录激活IL-6、IL-8、IL-1 $\beta$ 等经典SASP因子<sup>[78]</sup>。该通路构成DNA损伤应答(DDR)与炎症反应的直接分子连接。除此,ATM亦可通过p38 MAPK通路调控SASP。ATM激活下游效应分子,经TAO激酶磷酸化激活p38 MAPK,后者通过磷酸化稳定SASP因子mRNA并增强NF- $\kappa$ B及C/EBP $\beta$ 的转录活性。p38 MAPK还可直接磷酸化组蛋白H3,促进SASP基因位点的染色质开放。另外,ATM与cGAS-STING通路存在功能交叉。持续性DDR信号促进核膜Lamin B1下调及胞质染色质片段积累,间接激活cGAS-STING通路,放大SASP。同时,ATM介导的细胞周期阻滞为SASP程序的完整建立提供时间窗口。最后,ATM对SASP具有时相依赖性,急性DNA损伤引发的瞬时ATM激活主要诱导修复和凋亡程序;而持续性DNA损伤信号(如端粒功能障碍、

致癌基因诱导的复制应激)导致ATM慢性激活,方能驱动完整SASP表型建立。ATM抑制剂可显著减弱SASP,表明其是连接基因组损伤与衰老炎症微环境的核心枢纽。

### 3.6 JAK/STAT 通路

酪氨酸激酶/信号转导与转录激活因子(Janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT)通路在SASP调控网络中发挥自分泌放大环路作用。如上所言,衰老细胞NF- $\kappa$ B与C/EBP $\beta$ 驱动IL-6的转录。IL-6以自分泌方式结合同一细胞表面的IL-6受体复合物(IL-6R $\alpha$ /gp130),激活JAK1与JAK2,然后磷酸化STAT3 705位酪氨酸位点,使STAT3形成二聚体发生核转位,并结合至IL-6、IL-8及其他SASP相关基因启动子区域的STAT应答元件上<sup>[79]</sup>,构成正反馈环路,即IL-6的合成激活JAK/STAT3通路,后者进一步驱动IL-6转录,使炎症分泌信号随时间不断放大。JAK/STAT信号并非维持细胞衰老所必需,但对维持炎症因子分泌至关重要<sup>[80]</sup>。衰老细胞分泌的IL-6通过旁分泌途径激活邻近正常细胞的JAK/STAT3通路,诱发继发性衰老并推动组织水平的炎症扩散。

除IL-6外,JAK/STAT信号轴还可在cGAS-STING-TBK1通路下游放大干扰素刺激基因的表达,将胞质DNA感知与I型干扰素类SASP组分关联起来<sup>[81]</sup>。STAT3还可在复合启动子元件处与NF- $\kappa$ B协同作用,且持续的活化STAT3可通过共激活因子的相互募集,增强NF- $\kappa$ B的DNA结合能力<sup>[82]</sup>,表现为NF- $\kappa$ B与C/EBP $\beta$ 负责SASP组分转录起始,JAK/STAT通路则放大SASP介导慢性炎症。

### 3.7 表观遗传学调控

DNA损伤可能触发染色质变化,促使SASP基因激活。高迁移率蛋白A(HMGA)和高迁移率蛋白B(HMGB)是染色质调控因子。HMGA蛋白通过修饰染色质结构来调节衰老并通过NAMPT-NAD<sup>+</sup>信号轴增强糖酵解和线粒体呼吸,从而促进促炎SASP分泌<sup>[83]</sup>。细胞核中的HMGB1破坏染色质稳定性,解除炎症相关基因的转录抑制,协助NF- $\kappa$ B激活,促进SASP基因转录;HMGB1也释放到胞外,强烈激活NF- $\kappa$ B炎症通路,诱导大量SASP因子分泌,放大慢性炎症。与之相反,HMGB2维持染色质致密结构,阻止NF- $\kappa$ B等炎症转录因子结合SASP相关基因进而抑制SASP因子转录,减少促炎因子分泌<sup>[51]</sup>。除

此,染色质修饰的变化,如H3K9me2等也参与调控SASP基因表达<sup>[84]</sup>,说明表观遗传学在调控SASP中的重要作用。

### 3.8 其他调控机制

线粒体RNA(mtRNA)可通过RNA传感器RIG-I和MDA5激活SASP<sup>[72]</sup>。非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)包括微小RNA(microRNA, miRNA)、长非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)和环状RNA(circular RNA, circRNA),通过在转录、转录后和翻译后层面调控SASP表达<sup>[85]</sup>。核纤层蛋白B1的减少可导致核膜损伤和染色质片段进入细胞质,促进SASP表达<sup>[86]</sup>。

## 4 SASP的异质性

前文指出SASP的组成包括蛋白质、脂质、代谢物、细胞外囊泡和其他物质等<sup>[34-36]</sup>。事实上,细胞衰老本身的异质性很强,导致SASP组分的异质性<sup>[31-33]</sup>。不同衰老时间、类型、诱导物、细胞组织类型等对SASP组分的影响已有大量研究,使我们对SASP的异质性有了更详细具体的认识。本文主要以复制型衰老为参考,讨论其他类型衰老,包括原癌基因诱导的衰老、发育诱导的衰老、组织损伤诱导的衰老与静息细胞起源的衰老以及衰老程度和细胞类型等对SASP的影响。

### 4.1 原癌基因诱导的衰老

癌基因诱导的衰老(OIS)由原代细胞癌基因(如RAS家族、RAF等)的异常激活所触发,是一种内在肿瘤抑制机制,阻止携带潜在致癌突变的细胞发生增殖。其过程包括:(1)癌基因驱动的复制应激与DNA损伤所诱发;(2)激活ATM/ATR-P53-P21、P16/RB等肿瘤抑制相关信号轴;(3)永久性的G<sub>1</sub>期阻滞。OIS最早由Serrano等<sup>[11]</sup>于1997年报道,证实即使已获得致癌突变的细胞,在出现恶性表型之前也可以永久性退出细胞周期。

虽然OIS也涉及细胞复制应激,但与自然复制型衰老在SASP组分上有明显区别。首先OIS发生的过程较短,相当于“急性衰老”,而复制型衰老是一个缓慢发展的过程。因此,虽然OIS产生的SASP的核心成分与复制型衰老相似,但OIS的SASP变化更显著。当然,OIS也有自己独特的SASP组分,比如CXCL5、CCL1、VEGF、CXCL1等;而复制型衰老的SASP中IL-10、IL-12水平非常高<sup>[29,32,53,87]</sup>。例如,

在相同细胞类型(人源成纤维细胞IMR90和WI-38)的比较中,与复制型衰老细胞相比,RAS诱导型衰老细胞分泌的IL-6、IL-8及多种基质金属蛋白酶水平均显著升高<sup>[32]</sup>。

归纳起来,OIS通常产生更强的时序动态变化的SASP,富含强炎症因子与免疫招募相关成分;复制型衰老则与渐进性形成、促纤维化及衰老相关的分泌组相关,由持续的端粒功能异常与慢性DNA损伤信号所致。

#### 4.2 发育诱导的衰老

发育诱导的衰老(也称为程序性衰老或胚胎型衰老)是指在正常胚胎发育过程中,发生在特定部位和明确发育时间窗内、受时空调控的瞬时性细胞衰老。与应激诱导或损伤相关的衰老类型(复制型衰老、OIS、DNA损伤诱导的衰老)的主要区别在于,发育型衰老是一种生理性程序化过程,参与组织形态分化和发生,且无需基因毒性应激、DNA损伤或端粒功能异常作为启动诱因<sup>[10,60]</sup>。

与复制型衰老不同,发育型衰老是主动和程序化的过程,不涉及DDR,不依赖P53或P16,但是有P21、TGF- $\beta$ /SMAD和PI3K/FOXO等参与。可以认为复制型衰老是DNA损伤依赖和NF- $\kappa$ B驱动的,而发育型衰老是DNA损伤非依赖但由TGF- $\beta$ /SMAD驱动的,衰老的细胞最后也会被程序化清除。在SASP组成方面,发育型衰老几乎没有炎症因子如IL-6、IL-8等,但富含生长因子如FGF家族以及WNT家族和BMP家族等<sup>[88,89]</sup>。

总之,发育型衰老的特征是产生富含形态发生因子、非炎症性的SASP,在胚胎发育过程中参与组织分化和形态发生;复制型衰老产生促炎性、损伤信号性SASP,参与衰老及衰老相关病理过程。

#### 4.3 组织损伤愈合诱导的衰老

组织损伤愈合诱导的衰老(也称损伤诱导型衰老、修复相关衰老或急性伤口衰老)是指在正常组织修复过程中,响应急性损伤而发生的一过性、有益的生理型细胞衰老。与复制型衰老或癌基因诱导性衰老不同,伤口愈合性衰老是一种程序化的组织修复机制,表现为衰老细胞在愈合过程的特定时间阶段出现,促进肌成纤维细胞分化、加速伤口闭合、限制过度纤维化,并协助细胞外基质(ECM)重塑,之后被免疫系统清除<sup>[14,58]</sup>。

在SASP组成方面,损伤诱导型衰老与复制型衰

老的核心区别是:(1)损伤诱导型衰老促炎因子是一过性的或者短暂的;(2)损伤诱导型衰老依赖PDGF-AA而不是PDGF-BB(复制型衰老);(3)损伤诱导型衰老基质金属蛋白酶水平较高。损伤诱导型衰老分早期和晚期,早期主要成分为PDGF-AA,晚期富含基质金属蛋白酶(MMP-1、-2、-3、-9)等<sup>[13]</sup>。

由此看出,损伤诱导型衰老与复制型衰老有截然不同的生物学功能。复制型衰老以慢性促炎信号为特征,参与衰老相关慢性炎症及衰老相关病理进程;而伤口愈合型衰老则是一种受时序双相调控的分泌程序,表现为先促进组织修复,再限制纤维化,最终通过免疫清除完成修复全过程。

#### 4.4 静息细胞起源的衰老

静息细胞起源衰老(QOS)是近年提出的细胞衰老新模式,指细胞可从静息态( $G_0$ )直接转为衰老,绕过了传统的、依赖增殖相关损伤累积的通路<sup>[90,91]</sup>。传统观点认为,细胞衰老主要发生于增殖细胞,在端粒侵蚀、癌基因激活或DNA损伤等严重应激下发生。研究者认为成年组织的多数静息细胞,可逐步加深静息状态,直至越过阈值进入不可逆衰老。该概念在2024年正式提出,被定义为与增殖起源衰老不同的独立通路,认为静息状态加深是细胞进入衰老的前序过程<sup>[16]</sup>。

QOS发生于干细胞或长时间深度静息的细胞,目前对其SASP研究还不是很多,通常推测发生的时间更漫长、炎症因子可能更少等。本文列出QOS是希望读者关注这种新型的细胞衰老现象。

#### 4.5 衰老程度对SASP的影响

细胞衰老虽然被定义为“不可逆的细胞周期停滞”,但衰老本身是一个时间过程。在这个过程中,衰老早期和晚期的SASP的组分并不完全一样,也就是说,细胞在受到刺激(如化疗药物)后,虽然已经发生“不可逆的细胞周期停滞”但并不会马上衰老,到真正细胞衰老(产生完整衰老分泌表型)还需要一段时间。细胞衰老早期产生的SASP可能是有益的(炎症因子水平低),而晚期持续产生的SASP可能是有害的(持续高水平炎症因子)<sup>[32,92,93]</sup>。

#### 4.6 细胞类型对SASP的影响

以上主要讨论了不同衰老类型与复制型衰老细胞SASP的异质性。其实,即使同一种衰老类型的不同组织细胞之间的SASP也不一样。例如,在伽马射线损伤的细胞衰老模型中,检测发现内皮细胞、前脂

肪细胞、成纤维细胞、上皮细胞和成肌细胞的24个炎症相关的SASP组分有明显区别<sup>[94]</sup>。从这些SASP组分增加的强度上看,内皮细胞最强,前脂肪细胞次之,成纤维细胞和上皮细胞较弱,而成肌细胞最弱。另外,表达的组分也不完全一样,内皮细胞和上皮细胞表达所有检测的24个组分,前脂肪细胞表达23个组分,而成纤维细胞和成肌细胞只表达其中部分组分。这些异质性可能反映了细胞类型功能属性上的差异,也可能是因为不同细胞对相同刺激的不同应答。

理解细胞衰老和SASP的异质性,对我们全面理解细胞衰老的特性、鉴别衰老细胞和衰老程度以及通过SASP有效和精准地延缓个体衰老有重要价值。

## 5 SASP与衰老干预

既然持续慢性SASP驱动炎症、纤维化及疾病发生,抑制SASP则可在不清除衰老细胞的情况下减轻其对组织的损伤,这种延缓衰老的方法即senomorphic therapy。Senomorphic therapy可直译为“衰老相关分泌表型抑制疗法”或“衰老表型控制疗法”。该方法“治标”(针对SASP)“不治本”(没有清除衰老细胞),也可译为“衰老细胞控标疗法”。用于衰老细胞控标疗法的药物即为senomorphics(衰老相关分泌表型抑制剂)。该方法与衰老细胞清除疗法(senolytic therapy)相比具有很多优势,至少可以维持瞬时性衰老SASP组分发挥正常有益的生理功能等<sup>[95]</sup>。下文将介绍衰老细胞控标疗法的靶点和药物分子。

### 5.1 衰老细胞控标疗法的靶点

之前我们介绍了调节SASP的关键信号分子,如NF- $\kappa$ B、C/EBP $\beta$ 、mTOR、JAK/STAT、p38 MAPK和cGAS-STING等。这些分子都有望成为衰老细胞控标疗法的药物靶点。下面列举几个衰老细胞控标疗法的药物分子,仅供参考。

## 5.2 常见衰老细胞控标疗法的药物分子

### 5.2.1 雷帕霉素

雷帕霉素是目前研究较多的衰老分泌表型抑制剂。雷帕霉素可通过抑制mTORC1-STAT3通路进而抑制SASP。雷帕霉素处理可降低野生型小鼠和Nrf2敲除小鼠的衰老相关 $\beta$ 半乳糖苷酶染色及促炎细胞因子水平<sup>[96]</sup>。临床研究也发现接受心脏康复治疗的老年患者使用低剂量雷帕霉素,可降低血清

IL-6水平和脂肪组织中的细胞衰老标志物水平<sup>[97]</sup>。

### 5.2.2 鲁索利替尼

鲁索利替尼(ruxolitinib)是一种获美国FDA批准上市的JAK1/2抑制剂,可显著降低衰老细胞多种SASP成分,包括IL-6、MCP-1和GM-CSF<sup>[80]</sup>。后来研究发现,在哈钦森-吉尔福德早衰综合征(HGPS)小鼠模型中,鲁索利替尼可逆转由早老蛋白(progerin)诱导的细胞衰老,并减轻早衰表型,包括骨矿物质含量与抓握力的改善<sup>[98]</sup>。在老年骨髓增殖性肿瘤患者中,鲁索利替尼可部分缓解衰弱状态,并改善食欲、体重及骨骼肌力量等<sup>[99]</sup>。

### 5.2.3 二甲双胍

二甲双胍用于治疗糖尿病,可激活AMPK且抑制NF- $\kappa$ B活性,抑制SASP表型<sup>[100]</sup>。TAME(Targeting Aging with Metformin,参看[www.afar.org/tame-trial](http://www.afar.org/tame-trial))临床试验拟评估二甲双胍延缓非糖尿病个体衰老的作用,但尚未有结果正式报道。但二甲双胍可以明确延缓非人灵长类动物模型(雄性食蟹猴,Cynomolgus monkeys)的大脑衰老,改善认知功能<sup>[101]</sup>。

### 5.2.4 白藜芦醇

白藜芦醇(3,5,4'-三羟基-反式-二苯乙烯)是一种膳食多酚,也是特征明确的沉默信息调节因子1(SIRT1)激活剂。它通过对NF- $\kappa$ B的p65亚基进行去乙酰化使其失活,发挥衰老表型调控活性,进而降低IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 等SASP细胞因子的转录。例如,白藜芦醇通过上调SIRT1抑制烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶依赖性活性氧(ROS)的生成,减轻高糖诱导的细胞衰老<sup>[102]</sup>。

### 5.2.5 亚精胺

亚精胺是一种天然的多胺类物质,在人体组织中的内源性水平会随增龄逐渐下降。亚精胺通过去乙酰化修饰激活非mTOR依赖的自噬通路,清除受损细胞器与异常蛋白,降低氧化应激,抑制NF- $\kappa$ B介导的SASP因子释放,减轻炎症性衰老,同时维持HMGB蛋白稳态,延缓细胞与机体衰老。

### 5.2.6 NMN( $\beta$ -烟酰胺单核苷酸)

NMN是NAD<sup>+</sup>(烟酰胺腺嘌呤二核苷酸)生物合成的前体,补充NMN可提升细胞内及线粒体NAD<sup>+</sup>水平,恢复NAD<sup>+</sup>依赖性去乙酰化酶如SIRT1与SIRT6的活性。SIRT1通过对NF- $\kappa$ B的p65亚基去乙酰化抑制SASP基因转录;而SIRT6则通过调控多种染色质及DDR靶点抑制炎性SASP并维持基因组

稳定性和减轻衰老引起的损伤<sup>[103]</sup>。

### 5.3 临床研究进展、问题和未来方向

尽管衰老细胞控标疗法在模式动物中已经得到部分验证,但受伦理、志愿者和经费的影响,临床研究仍然有限。除了上述提及的TAME临床试验评估二甲双胍,PEARL(Participatory Evaluation of Aging with Rapamycin for Longevity)临床试验评估雷帕霉素<sup>[104]</sup>和COMFORT临床试验评估鲁索利替尼等对个体衰老的影响<sup>[99]</sup>,不再一一列举。这些临床试验如果完成,将为人类延缓衰老及相关疾病提供直接的证据。

临床转化也面临诸多挑战。除伦理问题外,还包括以下几个技术层面的问题。首先,缺乏有效评估个体衰老程度的方法。因为个体衰老涉及多个组织和器官,每个组织器官对个体衰老贡献的权重难以估算。其次,SASP具有异质性,其组成随细胞类型、衰老诱导因素及组织微环境而改变,使得广谱SASP抑制难以实现。再者,时序动态变化至关重要:早期SASP表现为免疫抑制与促纤维化作用,而晚期SASP则转为促炎等,这导致干预的时间窗口难以确定。另外,潜在脱靶效应的安全性问题。用于免疫抑制剂剂量的雷帕霉素可引发葡萄糖耐受不良、血脂异常并增加糖尿病发病风险等。最后,长期抑制SASP会削弱其有益功能,包括对癌前细胞的免疫监视以及组织再生能力。不同组织间衰老细胞的异质性进一步增加了治疗靶向的难度。

未来的衰老表型调控策略可能需要SASP的选择性抑制,确保在抑制有害分泌因子的同时保留有益的旁分泌信号正常转导。通过人工智能(AI)辅助化合物设计进行精准靶向,包括纳米颗粒与抗体药物偶联物在内的组织特异性递送系统,以及衰老表型调控剂与衰老细胞清除剂联用的联合方案,可能大有作为。需要强调的是,分子标志物和生物时钟等可以作为衰老干预效果的筛选工具。不过,“延缓衰老”的真正含义是维持、重建或改善细胞和组织以及个体的生理功能。因此,衰老干预效果需要生理功能层面的验证。

## 6 小结及展望

本文总结了细胞衰老的特征、分类,着重讨论了SASP,包括其组成、产生的机制、异质性及其在延缓衰老方面的应用,有助于理解“衰老细胞仍保持代谢

活性且通过SASP因子发挥自分泌和旁分泌效应参与生物学过程的调控”这一生物学现象。SASP包含促炎细胞因子、趋化因子、生长因子及基质重塑蛋白酶等多种组分,可调控组织微环境、调节免疫监视,既参与胚胎发育、伤口愈合等生理过程,也可以介导慢性炎症、组织功能障碍及年龄相关疾病等病理状态。SASP受多种因素影响,表现出异质性。但异质性可能是衰老细胞参与特定场景相关生物学过程之必需,它不仅为更精细地研究细胞衰老机制提供了窗口,也为更精确干预衰老提供了可能性。衰老干预的效果,尤其是长期效果需要在生理功能水平予以验证。

## 参考文献

- [1] Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res*, 1961, 25: 585–621.
- [2] Hayflick L. The limited *in vitro* lifetime of human diploid cell strains. *Exp Cell Res*, 1965, 37: 614–36.
- [3] Olovnikov AM. A theory of marginotomy. The incomplete copying of template margin in enzymic synthesis of polynucleotides and biological significance of the phenomenon. *J Theor Biol*, 1973, 41: 181–90.
- [4] Harley CB, Futcher AB, Greider CW. Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. *Nature*, 1990, 345: 458–60.
- [5] Bodnar AG, Ouellette M, Frolkis M, et al. Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. *Science*, 1998, 279: 349–52.
- [6] Tian XL, Li Y. Endothelial cell senescence and age-related vascular diseases. *J Genet Genomics*, 2014, 41: 485–95.
- [7] Mohamad Kamal NS, Safuan S, Shamsuddin S, et al. Aging of the cells: insight into cellular senescence and detection methods. *Eur J Cell Biol*, 2020, 99: 151108.
- [8] Kumari R, Jat P. Mechanisms of cellular senescence: cell cycle arrest and senescence associated secretory phenotype. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 645593.
- [9] Beltrami AP, Cesselli D, Beltrami CA. At the stem of youth and health. *Pharmacol Ther*, 2011, 129: 3–20.
- [10] Storer M, Mas A, Robert-Moreno A, et al. Senescence is a developmental mechanism that contributes to embryonic growth and patterning. *Cell*, 2013, 155: 1119–30.
- [11] Serrano M, Lin AW, McCurrach ME, et al. Oncogenic ras provokes premature cell senescence associated with accumulation of p53 and p16<sup>INK4a</sup>. *Cell*, 1997, 88: 593–

- 602.
- [12] Braig M, Lee S, Loddenkemper C, et al. Oncogene-induced senescence as an initial barrier in lymphoma development. *Nature*, 2005, 436: 660–5.
- [13] Jun JI, Lau LF. Cellular senescence controls fibrosis in wound healing. *Aging (Albany NY)*, 2010, 2: 627–31.
- [14] Jun JI, Lau LF. The matricellular protein CCN1 induces fibroblast senescence and restricts fibrosis in cutaneous wound healing. *Nat Cell Biol*, 2010, 12: 676–85.
- [15] Blagosklonny MV. Cell senescence and hypermitogenic arrest. *EMBO Rep*, 2003, 4: 358–62.
- [16] Yao G. Quiescence-origin senescence: a new paradigm in cellular aging. *Biomedicines*, 2024, 12: 1837.
- [17] 张悦, 朱元正, Muhammad S, 等. 细胞衰老及通讯研究. *中国基础科学*, 2021, 23: 48–58.  
Zhang Y, Zhu Y, Muhammad S, et al. Cellular communications during senescence. *China Basic Science*, 2021, 23: 48–58.
- [18] 赵雅, 吴安东, 廖立勇, 等. 血管衰老及心血管疾病. *中国科学:生命科学*, 2022, 52: 138–50.  
Zhao Y, Wu A, Liao L, et al. Vascular aging and cardiovascular diseases. *Scientia Sinica Vitae*, 2022, 52: 138–50.
- [19] Rochette PJ, Brash DE. Progressive apoptosis resistance prior to senescence and control by the anti-apoptotic protein BCL-xL. *Mech Ageing Dev*, 2008, 129: 207–14.
- [20] Hu L, Li H, Zi M, et al. Why senescent cells are resistant to apoptosis: an insight for senolytic development. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 822816.
- [21] Chandra A, Lagnado AB, Farr JN, et al. Targeted clearance of p21- but not p16-positive senescent cells prevents radiation-induced osteoporosis and increased marrow adiposity. *Aging Cell*, 2022, 21: e13602.
- [22] Saul D, Jurk D, Doolittle ML, et al. Distinct senotypes in p16- and p21-positive cells across human and mouse aging tissues. *EMBO J*, 2025, 44: 7295–325.
- [23] Olascoaga S, Konigsberg M, Espinal-Enriquez J, et al. Transcriptomic signatures and network-based methods uncover new senescent cell anti-apoptotic pathways and senolytics. *FEBS J*, 2025, 292: 1950–71.
- [24] Dimri GP, Lee X, Basile G, et al. A biomarker that identifies senescent human cells in culture and in aging skin *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1995, 92: 9363–7.
- [25] Yang NC, Hu ML. The limitations and validities of senescence associated-beta-galactosidase activity as an aging marker for human foreskin fibroblast Hs68 cells. *Exp Geronto*, 2005, 40: 813–9.
- [26] Jannone G, Rozzi M, Najimi M, et al. An optimized protocol for histochemical detection of senescence-associated beta-galactosidase activity in cryopreserved liver tissue. *J Histochem Cytochem*, 2020, 68: 269–78.
- [27] Lee BY, Han JA, Im JS, et al. Senescence-associated beta-galactosidase is lysosomal beta-galactosidase. *Aging Cell*, 2006, 5: 187–95.
- [28] Coppe JP, Rodier F, Patil CK, et al. Tumor suppressor and aging biomarker p16(INK4a) induces cellular senescence without the associated inflammatory secretory phenotype. *J Biol Chem*, 2011, 286: 36396–403.
- [29] Coppe JP, Desprez PY, Krtolica A, et al. The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression. *Annu Rev Pathol*, 2010, 5: 99–118.
- [30] Zhang H, Pan KH, Cohen SN. Senescence-specific gene expression fingerprints reveal cell-type-dependent physical clustering of up-regulated chromosomal loci. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100: 3251–6.
- [31] Mason DX, Jackson TJ, Lin AW. Molecular signature of oncogenic ras-induced senescence. *Oncogene*, 2004, 23: 9238–46.
- [32] 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.
- [33] 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.
- [34] Wiley CD, Sharma R, Davis SS, et al. Oxylipin biosynthesis reinforces cellular senescence and allows detection of senolysis. *Cell Metab*, 2021, 33: 1124–36.e5.
- [35] Takasugi M, Okada R, Takahashi A, et al. Small extracellular vesicles secreted from senescent cells promote cancer cell proliferation through EphA2. *Nat Commun*, 2017, 8: 15729.
- [36] Misawa T, Tanaka Y, Okada R, et al. Biology of extracellular vesicles secreted from senescent cells as senescence-associated secretory phenotype factors. *Geriatr Gerontol Int*, 2020, 20: 539–46.
- [37] Gao S, Chen L, Lin Z, et al. 8-Oxoguanine DNA glycosylase protects cells from senescence via the p53-p21 pathway. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2024, 56: 184–98.
- [38] Zhou J, An X, Xia X, et al. Aging-associated interleukin-11 drives the molecular mechanism and

- targeted therapy of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur J Med Res*, 2025, 30: 542.
- [39] Gao L, Yang WY, Qi H, et al. Unveiling the anti-senescence effects and senescence-associated secretory phenotype (SASP) inhibitory mechanisms of *Scutellaria baicalensis* Georgi in low glucose-induced astrocytes based on boolean network. *Phytomedicine*, 2022, 99: 153990.
- [40] Prefontaine C, Pipella J, Heidinger I, et al. Circulating senescence-associated secretory phenotype factors across the stages of type 1 diabetes in a cross-sectional cohort. *Sci Rep*, 2025, 15: 40845.
- [41] Chen L, Mei G, Jiang C, et al. Carbon monoxide alleviates senescence in diabetic nephropathy by improving autophagy. *Cell Prolif*, 2021, 54: e13052.
- [42] Igarashi N, Miyata K, Loo TM, et al. Hepatocyte growth factor derived from senescent cells attenuates cell competition-induced apical elimination of oncogenic cells. *Nat Commun*, 2022, 13: 4157.
- [43] Rubio-Tomas T, Marti-Aguado D, Blaya D, et al. GDF15 is associated with hepatocellular senescence and correlates with mortality in patients with alcohol-associated hepatitis. *JHEP Rep*, 2025, 7: 101478.
- [44] Martin-Escolano R, Vidal-Alcantara EJ, Crespo J, et al. Immunological and senescence biomarker profiles in patients after spontaneous clearance of hepatitis C virus: gender implications for long-term health risk. *Immun Ageing*, 2023, 20: 62.
- [45] Basisty N, Kale A, Jeon OH, et al. A proteomic atlas of senescence-associated secretomes for aging biomarker development. *PLoS Biol*, 2020, 18: e3000599.
- [46] Wiley CD, Brumwell AN, Davis SS, et al. Secretion of leukotrienes by senescent lung fibroblasts promotes pulmonary fibrosis. *JCI Insight*, 2019, 4: e130056.
- [47] Pundlik SS, Barik A, Venkateshvaran A, et al. Senescent cells inhibit mouse myoblast differentiation via the SASP-lipid 15d-PGJ<sub>2</sub> mediated modification and control of HRas. *Elife*, 2024, 13: RP95229.
- [48] Harizi H, Corcuff JB, Gualde N. Arachidonic-acid-derived eicosanoids: roles in biology and immunopathology. *Trends Mol Med*, 2008, 14: 461–9.
- [49] Wiley CD, Liu S, Limbad C, et al. SILAC analysis reveals increased secretion of hemostasis-related factors by senescent cells. *Cell Rep*, 2019, 28: 3329–37.e5.
- [50] Davalos AR, Kawahara M, Malhotra GK, et al. p53-dependent release of Alarmin HMGB1 is a central mediator of senescent phenotypes. *J Cell Biol*, 2013 201: 613–29.
- [51] Wang B, Han J, Elisseeff JH, et al. The senescence-associated secretory phenotype and its physiological and pathological implications. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2024, 25: 958–78.
- [52] Acosta JC, O'Loughlen A, Banito A, et al. Chemokine signaling via the CXCR2 receptor reinforces senescence. *Cell*, 2008, 133: 1006–18.
- [53] Kuilman T, Michaloglou C, Vredeveld LC, et al. Oncogene-induced senescence relayed by an interleukin-dependent inflammatory network. *Cell*, 2008, 133: 1019–31.
- [54] Acosta JC, Banito A, Wuestefeld T, et al. A complex secretory program orchestrated by the inflammasome controls paracrine senescence. *Nat Cell Biol*, 2013, 15: 978–90.
- [55] Kang TW, Yevsa T, Woller N, et al. Senescence surveillance of pre-malignant hepatocytes limits liver cancer development. *Nature*, 2011, 479: 547–51.
- [56] Xue W, Zender L, Miething C, et al. Senescence and tumour clearance is triggered by p53 restoration in murine liver carcinomas. *Nature*, 2007, 445: 656–60.
- [57] Ruhland MK, Loza AJ, Capietto AH, et al. Stromal senescence establishes an immunosuppressive microenvironment that drives tumorigenesis. *Nat Commun*, 2016, 7: 11762.
- [58] Demaria M, Ohtani N, Youssef SA, et al. An essential role for senescent cells in optimal wound healing through secretion of PDGF-AA. *Dev Cell*, 2014, 31: 722–33.
- [59] Krizhanovsky V, Yon M, Dickins RA, et al. Senescence of activated stellate cells limits liver fibrosis. *Cell*, 2008, 134: 657–67.
- [60] Munoz-Espin D, Canamero M, Maraver A, et al. Programmed cell senescence during mammalian embryonic development. *Cell*, 2013, 155: 1104–18.
- [61] Ritschka B, Storer M, Mas A, et al. The senescence-associated secretory phenotype induces cellular plasticity and tissue regeneration. *Genes Dev*, 2017, 31: 172–83.
- [62] Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2014, 69 Suppl 1: S4–9.
- [63] Zhao Y, Qiu JY, Wu F, et al. Dietary citrate restores age-related endothelial cell mitochondrial dysfunction and alleviates atherosclerosis. *Aging Cell*, 2025, 24: e70213.
- [64] Yu Z, Wu A, Ke H, et al. Age-disturbed vascular extracellular matrix links to abdominal aortic

- aneurysms. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2024, 79: glae201.
- [65] Long C, Liu H, Zhan W, et al. Chronological attenuation of NPRA/PKG/AMPK signaling promotes vascular aging and elevates blood pressure. *Aging Cell*, 2022, 21: e13699.
- [66] Baker DJ, Wijshake T, Tchkonja T, et al. Clearance of p16<sup>Ink4a</sup>-positive senescent cells delays ageing-associated disorders. *Nature*, 2011, 479: 232–6.
- [67] Chien Y, Scuoppo C, Wang X, et al. Control of the senescence-associated secretory phenotype by NF-kappaB promotes senescence and enhances chemosensitivity. *Genes Dev*, 2011, 25: 2125–36.
- [68] Freund A, Patil CK, Campisi J. p38MAPK is a novel DNA damage response-independent regulator of the senescence-associated secretory phenotype. *EMBO J*, 2011, 30: 1536–48.
- [69] Basu SK, Malik R, Huggins CJ, et al. 3'UTR elements inhibit Ras-induced C/EBPbeta post-translational activation and senescence in tumour cells. *EMBO J*, 2011, 30: 3714–28.
- [70] Flanagan KC, Alspach E, Pazolli E, et al. c-Myb and C/EBPbeta regulate OPN and other senescence-associated secretory phenotype factors. *Oncotarget*, 2018, 9: 21–36.
- [71] Takahashi A, Loo TM, Okada R, et al. Downregulation of cytoplasmic DNases is implicated in cytoplasmic DNA accumulation and SASP in senescent cells. *Nat Commun*, 2018, 9: 1249.
- [72] Victorelli S, Eppard M, Martini H, et al. Mitochondrial RNA cytosolic leakage drives the SASP. *Nat Commun*, 2025, 16: 10992.
- [73] Xuan Y, Duan Y. Achilles' spear: a new therapeutic target for age-related diseases. *Aging Cell*, 2024, 23: e14257.
- [74] Laberge RM, Sun Y, Orjalo AV, et al. MTOR regulates the pro-tumorigenic senescence-associated secretory phenotype by promoting IL1A translation. *Nat Cell Biol*, 2015, 17: 1049–61.
- [75] Herranz N, Gallage S, Mellone M, et al. mTOR regulates MAPKAPK2 translation to control the senescence-associated secretory phenotype. *Nat Cell Biol*, 2015, 17: 1205–17.
- [76] Bahar ME, Hwang JS, Lai TH, et al. The autophagy-senescence axis as a threshold model of aging and therapeutic targeting. *Redox Biol*, 2026, 91: 104079.
- [77] Cayo A, Segovia R, Venturini W, et al. mTOR activity and autophagy in senescent cells, a complex partnership. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 8149.
- [78] Rodier F, Coppe JP, Patil CK, et al. Persistent DNA damage signalling triggers senescence-associated inflammatory cytokine secretion. *Nat Cell Biol*, 2009, 11: 973–9.
- [79] Kojima H, Inoue T, Kunimoto H, et al. IL-6-STAT3 signaling and premature senescence. *JAKSTAT*, 2013, 2: e25763.
- [80] Xu M, Tchkonja T, Ding H, et al. JAK inhibition alleviates the cellular senescence-associated secretory phenotype and frailty in old age. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112: E6301–10.
- [81] Dou Z, Ghosh K, Vizioli MG, et al. Cytoplasmic chromatin triggers inflammation in senescence and cancer. *Nature*, 2017, 550: 402–6.
- [82] Grivennikov SI, Karin M. Dangerous liaisons: STAT3 and NF-kappaB collaboration and crosstalk in cancer. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2010, 21: 11–9.
- [83] Nacarelli T, Lau L, Fukumoto T, et al. NAD<sup>+</sup> metabolism governs the proinflammatory senescence-associated secretome. *Nat Cell Biol*, 2019, 21: 397–407.
- [84] Takahashi A, Imai Y, Yamakoshi K, et al. DNA damage signaling triggers degradation of histone methyltransferases through APC/C<sup>Cdh1</sup> in senescent cells. *Mol Cell*, 2012, 45: 123–31.
- [85] Panda AC, Abdelmohsen K, Gorospe M. SASP regulation by noncoding RNA. *Mech Ageing Dev*, 2017, 168: 37–43.
- [86] Calubag MF, Robbins PD, Lamming DW. A nutrigenoscience approach: dietary macronutrients and cellular senescence. *Cell Metab*, 2024, 36: 1914–44.
- [87] Nelson DM, McBryan T, Jeyapalan JC, et al. A comparison of oncogene-induced senescence and replicative senescence: implications for tumor suppression and aging. *Age (Dordr)*, 2014, 36: 9637.
- [88] Storer M, Keyes WM. Developing senescence to remodel the embryo. *Commun Integr Biol*, 2014, 7: e970969.
- [89] Davaapil H, Brockes JP, Yun MH. Conserved and novel functions of programmed cellular senescence during vertebrate development. *Development*, 2017, 144: 106–14.
- [90] Sousa-Victor P, Gutarra S, Garcia-Prat L, et al. Geriatric muscle stem cells switch reversible quiescence into senescence. *Nature*, 2014, 506: 316–21.
- [91] Garcia-Prat L, Martinez-Vicente M, Perdiguero E, et al. Autophagy maintains stemness by preventing senescence. *Nature*, 2016, 529: 37–42.
- [92] Ito Y, Hoare M, Narita M. Spatial and temporal control

- of senescence. *Trends Cell Biol*, 2017, 27: 820–32.
- [93] Casella G, Munk R, Kim KM, et al. Transcriptome signature of cellular senescence. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47: 11476.
- [94] Schafer MJ, Zhang X, Kumar A, et al. The senescence-associated secretome as an indicator of age and medical risk. *JCI Insight*, 2020, 5: e133668.
- [95] Birch J, Gil J. Senescence and the SASP: many therapeutic avenues. *Genes Dev*, 2020, 34: 1565–76.
- [96] Wang R, Yu Z, Sunchu B, et al. Rapamycin inhibits the secretory phenotype of senescent cells by a Nrf2-independent mechanism. *Aging Cell*, 2017, 16: 564–74.
- [97] Singh M, Jensen MD, Lerman A, et al. Effect of low-dose rapamycin on senescence markers and physical functioning in older adults with coronary artery disease: results of a pilot study. *J Frailty Aging*, 2016, 5: 204–7.
- [98] Griveau A, Wiel C, Ziegler DV, et al. The JAK1/2 inhibitor ruxolitinib delays premature aging phenotypes. *Aging Cell*, 2020, 19: e13122.
- [99] Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med*, 2012, 366: 799–807.
- [100] Moiseeva O, Deschenes-Simard X, St-Germain E, et al. Metformin inhibits the senescence-associated secretory phenotype by interfering with IKK/NF-kappaB activation. *Aging Cell*, 2013, 12: 489–98.
- [101] Yang Y, Lu X, Liu N, et al. Metformin decelerates aging clock in male monkeys. *Cell*, 2024, 187: 6358–78.e29.
- [102] Breuss JM, Atanasov AG, Uhrin P. Resveratrol and its effects on the vascular system. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 1523.
- [103] Chini CCS, Cordeiro HS, Tran NLK, et al. NAD metabolism: role in senescence regulation and aging. *Aging Cell*, 2024, 23: e13920.
- [104] Moel M, Harinath G, Lee V, et al. Influence of rapamycin on safety and healthspan metrics after one year: PEARL trial results. *Aging (Albany NY)*, 2025, 17: 908–36.