

DOI: 10.3724/cbls.2026086

CSTR: 32203.14.cbls.2026086

文章编号: 1004-0374(2026)06-1114-10



刘强, 中国科学技术大学教授、博士生导师, 国家杰出青年科学基金获得者(2021), 国家创新人才计划(2012), 国家优秀青年科学基金获得者(2014), 中国科学院动物进化与遗传前沿交叉卓越创新中心骨干(2019)。2005年获中国科学院生物物理研究所博士学位, 之后在美国华盛顿大学医学院和宾夕法尼亚大学医学院从事博士后研究, 长期从事学习记忆、神经退行性疾病以及脑衰老等方面的研究工作, 并致力于解析表观遗传调控在脑衰老和神经退行性疾病中的作用机制。近年来取得了一系列重要研究成果, 发表于*Cell*、*Neuron*、*Trends in Neurosciences*、*Cell Metabolism*、*Nature Structural & Molecular Biology*等国际学术期刊。得到国家自然科学基金、科技部重点研发计划、中国科学院战略先导科技专项等项目支持。兼任中国科学院脑功能与脑疾病重点实验室副主任、衰老生物医学安徽省重点实验室副主任、皖南医科大学学术副校长。

脑衰老与表观遗传学的研究进展

刘红达¹, 张娟^{2*}, 刘强^{1*}

(1 中国科学技术大学生命科学与医学部, 合肥 230027; 2 皖南医学院基础医学院, 芜湖 241002)

摘要: 全球老龄化趋势日益加剧, 脑衰老作为老龄化进程中核心的生理功能衰退过程, 具体表现为大脑结构、功能及细胞层面的多方面退化, 是阿尔茨海默病、帕金森病等神经退行性疾病的重要危险因素。表观遗传调控作为基因表达的关键调控机制, 其失调已被证实是驱动衰老的核心因素之一, 在脑衰老进程中发挥至关重要的作用。本文综述了脑衰老相关的表观遗传调控机制及研究进展, 重点介绍了DNA甲基化、组蛋白修饰及非编码RNA三大核心表观遗传修饰的作用模式。

关键词: 脑; 衰老; 表观遗传学

中图分类号: Q255; R338

文献标识码: A

Recent advances in brain aging and epigenetics

LIU Hong-Da¹, ZHANG Juan^{2*}, LIU Qiang^{1*}

(1 Division of Life Sciences and Medicine, University of Science and Technology of China, Hefei 230027, China; 2 School of Basic Medical Sciences, Wannan Medical College, Wuhu 241002, China)

Abstract: The global increase in the aging population presents a significant public health challenge, with brain aging at its core. Brain aging is a complex process of physiological decline characterized by structural degeneration (e.g., atrophy, white matter deterioration), functional cognitive loss, and increased susceptibility to neurodegenerative diseases like Alzheimer's disease (AD). Epigenetic dysregulation has emerged as a fundamental driver of this process. This review synthesizes recent advances in understanding how three primary epigenetic mechanisms—DNA methylation, histone modifications, and non-coding RNAs—orchestrate the molecular landscape of the aging brain. DNA methylation patterns undergo profound, cell-type-specific changes with age. The construction of "epigenetic clocks" based on DNA methylation has provided a powerful tool to estimate biological age and predict healthspan. In the brain, excitatory neurons are particularly vulnerable, exhibiting age-related hypermethylation and transcriptional repression of genes critical for synaptic function. Conversely, microglia show hypomethylation at pro-inflammatory gene promoters, contributing to a chronic

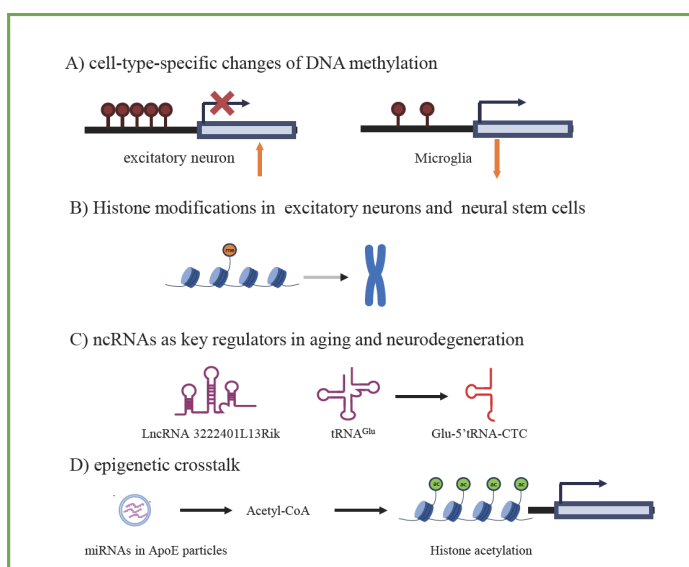
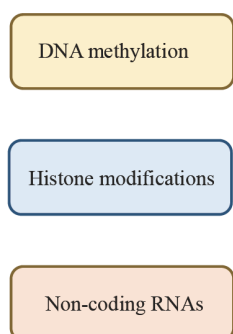
收稿日期: 2026-01-13; 修回日期: 2026-02-23

基金项目: 国家自然科学基金项目(82125009)

*通信作者: E-mail: zj2014@ustc.edu.cn(张娟); liuq2012@ustc.edu.cn(刘强)

neuroinflammatory state that characterizes the aging brain. These alterations are not uniform, with distinct brain regions like the hypothalamus displaying unique age-related methylation dynamics that may act as early drivers of systemic aging. Histone modifications also play a pivotal role in remodeling the chromatin landscape during aging. A notable example is the cell-type-specific loss of heterochromatin marker H3K9me3 in excitatory neurons, leading to genomic instability. In neural stem cells, diminished H3K4me3 at key developmental genes impairs neurogenesis. In Alzheimer's disease, a widespread gain of H3K27ac and H3K9ac at genes related to transcription and immunity suggests an epigenetic reprogramming that exacerbates pathology. Furthermore, metabolic pathways intersect with epigenetics, as reduced levels of the enzyme ACSS2 in AD models lead to decreased histone acetylation and subsequent downregulation of synaptic genes. Non-coding RNAs (ncRNAs) add another layer of regulatory complexity. MicroRNAs (miRNAs) exhibit brain-region-specific and sex-specific expression changes with age, targeting pathways involved in synaptic plasticity, inflammation, and neurodegeneration. For instance, a trio of miRNAs (miR-181a-5p, miR-148a-3p, miR-146a-5p) has been directly linked to cognitive decline, and their inhibition can restore function in aged mice. Novel classes of ncRNAs, such as tRNA-derived fragments (tsRNAs), are also implicated; one fragment, Glu-5'tsRNA-CTC, accumulates in aged mitochondria, impairing glutamate synthesis and memory. Long non-coding RNAs (lncRNAs) like Meg3 and NEAT1 are emerging as key regulators in neurodegeneration, with Meg3 specifically triggering a human-specific form of neuronal death. In conclusion, epigenetic regulation in brain aging is characterized by cell-type specificity, intricate crosstalk between different modification systems, and a direct link to pathological states. Future research leveraging single-cell technologies will be crucial to deconvolve this complexity further. The reversible nature of epigenetic marks offers promising avenues for developing novel biomarkers for early diagnosis and targeted therapies to mitigate cognitive decline and promote healthy brain aging.

Epigenetic modifications in aging



Key words: brain; aging; epigenetics

1 引言

1.1 全球老龄化与脑衰老的公共卫生挑战

根据2025年国家统计局发布的数据,截至2024年末,中国60岁及以上老年人口为3.1亿,占比为22.0%,其中65岁及以上老年人口为2.2亿,占比为15.6%。据世界卫生组织的预期,到2030年,全世界预计会有六分之一人口的年龄达60岁以上。到2050年,全世界60岁以上人口将增至21亿,预计80岁以上人数将达到4.26亿。国内以及全球老龄化的趋势将在可预期的时间内对社会产生多方面的影响,尤其对国家的医疗和经济系统提出严峻挑战。

1.2 脑衰老的特征

衰老是一种复杂的生理功能衰退过程,衰老过程中大脑会产生一系列结构和功能的退化,并且脑衰老还是包括阿尔茨海默病(AD)和帕金森病(PD)在内的多种神经退行性疾病的主要危险因素^[1,2]。从结构上看,随着年龄的增加,衰老大脑会发生脑室扩张和脑萎缩,其中脑白质的体积会在50岁后加速减少,同时还有白质的微观结构完整性下降及白质高信号等结构性改变^[3,4]。从功能上看,记忆力、学习能力、运动协调能力和感官知觉也会随着脑衰老的进程逐渐退化^[5,6]。从细胞层面上看,神经元在

脑衰老过程中会发生突触减少以及树突棘密度降低等变化^[7],并且由于线粒体功能的下降,神经元的能量供应不足以及响应刺激的能力下降^[8]。星形胶质细胞在衰老过程中出现反应性增强和炎症因子分泌增加,出现明显的基因表达变化,包括反应性标志物、免疫相关基因上调以及胆固醇合成和突触调节相关基因下调,影响星形胶质细胞的神经递质回收、突触支持、胆固醇代谢和血管调节等功能^[9-11]。小胶质细胞作为中枢神经系统的免疫细胞,其监视和吞噬功能在衰老过程中下降^[12],并且小胶质细胞可以通过调控神经元蛋白质稳态来影响衰老大脑的认知功能^[13]。

1.3 表观遗传学

表观遗传学研究的是在不影响DNA序列的情况下基因表达如何被调控,这些调控主要包括组蛋白修饰、DNA甲基化和非编码RNA^[14]。如今的研究已经把表观遗传失调作为衰老的十二种标志之一,并且还认为表观遗传失调是衰老的主要驱动因素^[15,16]。对于中枢神经系统而言,表观遗传调控既参与大脑的发育过程,又参与成熟大脑的复杂功能,并且脑衰老过程中的多方面功能退化也与表观遗传失调密切相关。本文将介绍和总结近期表观遗传调控与脑衰老的相关研究。

2 脑衰老的表观遗传机制

2.1 DNA甲基化

DNA甲基化是以S-腺苷甲硫氨酸(SAM)为甲基供体,由DNA甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)催化的,在DNA碱基上增加甲基的修饰,主要发生于胞嘧啶的5号位碳原子上,形成5-甲基胞嘧啶(5-methylcytosine, 5mC)^[17]。DNA甲基化通常发生于胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤(cytosine-phosphoric-acid-guanine, CpG)二核苷酸序列的胞嘧啶中,约有70%~80%的5mC位于CpG二核苷酸的胞嘧啶中^[18]。在

染色体中,CpG二核苷酸往往集中出现形成CpG岛,CpG岛主要位于基因的启动子区。启动子区的CpG岛甲基化程度越高,基因被转录抑制的程度就越高,而去甲基化则导致基因转录增强^[19]。

伴随年龄的增长,基因组DNA甲基化的模式会发生显著改变,DNA甲基化作为一种关键的表观遗传修饰,是衡量生物衰老进程的重要分子标志物。基于DNA甲基化水平构建的“表观遗传时钟”能够较为准确地估算个体不同组织部位的生物年龄。早期的“第一代”时钟(如Horvath’s pan-tissue clock和Hannum’s clock)^[20,21]侧重于高精度地推算个体的实际年龄,反映了衰老过程中存在的跨组织一致老化趋势和某些组织特有的老化模式。“第二代”(如GrimAge、PhenoAge)^[22,23]和“第三代”时钟(如DunedinPACE)^[24]以死亡率、健康寿命或生物标志物的变化率为训练目标,从而更能直接反映健康的程度,因此在揭示衰老相关表型的改变程度和预测相关疾病的发病风险、认知功能下降和死亡率方面更为密切相关^[25](表1)。近期有研究认为表观遗传时钟所捕捉的DNA甲基化变化,可能部分是由体细胞突变驱动的,5mC易自发脱氨基变为胸腺嘧啶,导致由C到T突变,这种突变可能改变甲基转移酶或去甲基化酶的结合,进而影响局部甲基化状态,因此突变是表观遗传衰老的重要解释因素,二者在多个尺度上都具有紧密的联系。

聚焦于中枢神经系统的衰老,有研究表明DNA甲基化的全局性水平在衰老小鼠的大脑中增加,这与年龄相关的记忆能力退化相关^[26,27]。一项研究发现在小鼠海马组织中5mC的水平随年龄增加而上升,并且伴随着DNA甲基转移酶DNMT3a水平的上调,相关性分析表明5mC与Dnmt3a表达呈正相关,Dnmt3a可能介导了5mC的增加^[28]。一项跨脑区的研究发现在年轻时期(2月龄),小鼠下丘脑的整体DNA甲基化水平显著高于海马体和嗅球等其他脑

表1 表观遗传时钟比较
Table 1 Comparison of epigenetic clocks

表观遗传时钟类型	训练目标	脑组织适用性	与脑衰老的关联
第一代(Horvath’s)	预测实际年龄	跨组织(脑适用)	反映脑区特异性老化速率
第一代(Hannum’s)	预测实际年龄	血液为主(脑数据有限)	间接反映全身老化对脑的影响
第二代(GrimAge)	预测死亡率、吸烟相关损伤	脑/血液均适用	关联认知功能下降、AD发病风险
第二代(PhenoAge)	预测年龄相关生物标志物变化	跨组织(脑适用)	反映脑代谢紊乱、炎症水平与衰老的关联
第三代(DunedinPACE)	预测生物衰老速率	单细胞数据支持(脑适用)	直接关联认知衰退速率、神经退行性疾病进展

区,呈现出独特的“高甲基化”起始状态,从年轻时期进入中年时期(12月龄),下丘脑经历了DNA甲基化与去甲基化动态过程,这种动态变化导致下丘脑与其他脑区之间的甲基化差异在中年时显著缩小,年龄相关的DNA甲基化变化富集于下丘脑的关键调控通路,特别是催产素(OXT)和促性腺激素释放激素(GnRH)信号通路,DNA甲基化变化导致的转录下降也发生在AD模型小鼠的下丘脑中,提示这些表观遗传变化可能是功能衰退的早期驱动因素^[29]。

在探讨大脑衰老的分子机制时,近年来有不少强调细胞类型特异性的研究。2024年发表的一项基于单细胞多组学测序的研究揭示,兴奋性神经元与抑制性神经元在衰老进程中表现出截然不同的响应模式^[30]。这项研究通过对人前额叶皮层年轻(23~30岁)与老年(70~74岁)群体的神经元进行综合分析,发现兴奋性神经元相比于抑制性神经元,在转录组和DNA甲基化层面发生了更为广泛的年龄相关变化。在兴奋性神经元中检测到众多(1 536个)年龄相关性差异表达基因,远高于抑制性神经元(601个),并且这些变化大部分富集于调控突触功能、细胞黏附和信号转导等关键神经通路。此外,在兴奋性神经元中也发现了大规模的年龄相关性差异甲基化区域,这些区域主要表现为高甲基化趋势,并且与基因表达呈负相关(图1),说明DNA甲基化可能在年龄相关的转录抑制中起到调控作用,由此可见兴奋性神经元是衰老相关转录和表观遗传失调的主要靶点,其突触功能的调控基因受到显著干

扰^[30]。另外,有研究通过物理分选神经元与胶质细胞核,发现在衰老过程中这两种细胞表现出不同的表观遗传衰老模式,二者的衰老相关差异甲基化位点的重合非常少。其中,在神经元中观察到如*CLU*、*SYN12*和*NCOR2*等对神经元功能至关重要的基因发生显著的年龄相关性甲基化改变。而在胶质细胞中,DNA甲基化改变则主要发生在*RAI1*、*CXXC5*和*INPP5A*等新型衰老相关基因上。许多位点在两种细胞类型中表现出不同甚至相反的甲基化变化趋势,这凸显了脑组织衰老的细胞类型特异性^[31]。

在衰老过程中,大脑中的免疫细胞——小胶质细胞会表现出一种持续的、低度的促炎状态。研究发现,表观遗传调控,特别是DNA甲基化的改变是导致这一现象的核心机制,衰老小胶质细胞的促炎细胞因子基因如*IL-1β*^[32]、*IL-6*、*TNF-α*^[33]的启动子区域出现DNA甲基化的丢失,导致基因转录水平上调,促炎因子释放增加(图1)。最新的研究表明小胶质细胞的清除与再增殖能逆转大量因正常衰老而发生的DNA甲基化改变,从而改善老年小鼠的认知和运动功能^[34],进一步说明了小胶质细胞的DNA甲基化改变对于衰老大脑功能调控的重要性。

2.2 组蛋白修饰

组蛋白的翻译后修饰可以通过调控染色体结构影响基因表达,在神经系统的表观遗传调控中起重要作用。在脑衰老和神经退行性疾病中研究最为广泛的修饰有组蛋白甲基化和组蛋白乙酰化^[35,36]。

一项单细胞多组学研究发现,小鼠大脑衰老过

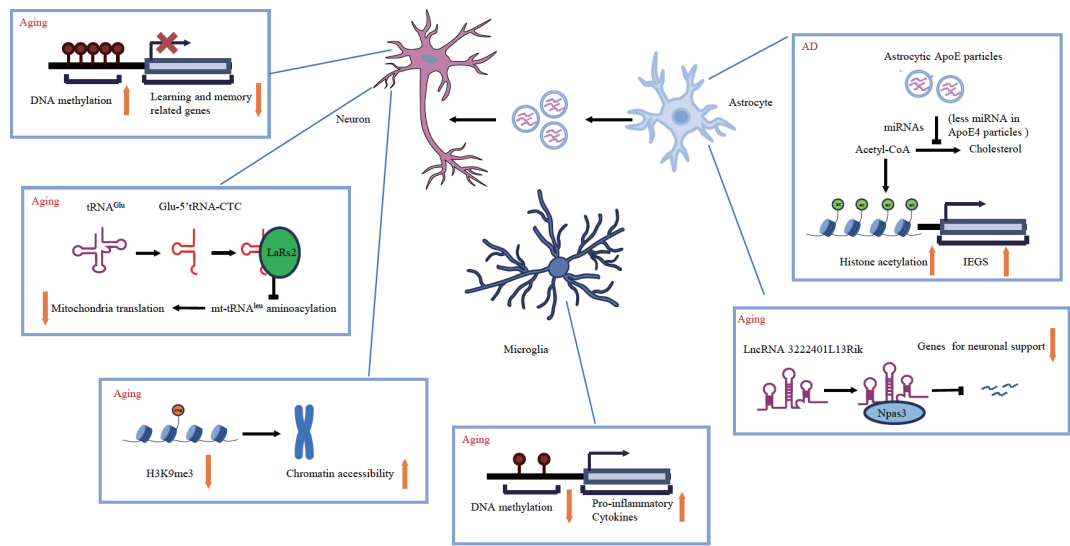


图1 脑衰老及脑衰老相关神经退行性疾病中表观遗传调控示意图
Figure 1 Schematic of epigenetic regulation in brain aging and brain aging-related neurodegenerative diseases

程中存在细胞类型特异性的异染色质衰退,即兴奋性神经元中H3K9三甲基化(H3K9me3)高度丢失,而抑制性神经元和胶质细胞没有表现出这种表型。该研究发现,在老年小鼠的兴奋性神经元中特定基因组区域的染色质可及性异常增加,免疫荧光染色实验进一步证实,这些区域的H3K9me3信号在衰老的兴奋性神经元中确实发生了全局性降低,并伴随有核纤层蛋白Lamin B1的减少以及LINE-1转座子编码蛋白的表达上调^[37]。这项工作从单细胞层面上提出脑衰老并不是一个均质的过程,兴奋性神经元是容易受到异染色质丢失和表观基因组不稳定影响的细胞类型。

值得注意的是,Marzullo等^[38]在果蝇、小鼠及人类细胞的跨物种研究中发现,衰老小鼠大脑中H3K9me3的整体水平呈降低趋势,但在肌萎缩侧索硬化症核心致病基因*TARDBP*(编码TDP-43蛋白)的启动子区域H3K9me3水平却较幼年小鼠显著升高约20倍,该现象在衰老果蝇的*TBPH*(TDP-43同源基因)启动子区也得到验证,揭示了H3K9me3在衰老中的全局水平与特异位点的反向调控模式。

在脑衰老过程中,神经干细胞和祖细胞(NSPCs)功能的衰退是神经再生能力下降的关键原因。研究发现,组蛋白H3K4三甲基化(H3K4me3)在其中起到了重要作用。衰老的NSPCs的功能衰退与一组年龄依赖性基因的转录下调密切相关,这些基因的转录下调是由于MLL复合物的表观遗传失调。在衰老的NSPCs中,MLL复合物在年龄依赖性基因启动子上的结合水平降低,使得这些位点的H3K4me3修饰水平降低,进而导致基因转录沉默。另外,这些基因的启动子处还伴随着抑制性标记H3K27me3的增加,以及增强子处H3K27ac的减少和染色质可及性的下降,这些表观遗传学变化共同组成了一个抑制性的表观遗传环境。进一步实验发现,MLL复合物的功能失活足以在年轻的NSPCs中诱导出衰老表型,在衰老的NSPCs中过表达关键的年龄依赖性基因能够有效逆转衰老表型,使其重新获得正常的增殖活性和神经发生能力^[39]。这项工作除了阐明H3K4me3调控在干细胞衰老中的关键机制外,还指出了通过靶向表观遗传以恢复特定基因表达模式,从而实现细胞功能恢复年轻化的潜在治疗策略。

一项多组学研究利用转录组、蛋白质组和表观

基因组技术对AD大脑组织进行了系统分析,发现在AD患者大脑中,转录和染色质相关基因显著上调,包括组蛋白乙酰转移酶CBP/p300和TRRAP;并且在AD大脑中H3K27ac和H3K9ac均出现全局性的升高,这些乙酰化修饰正是转录激活的标志,其增加与CBP/p300和SAGA-ATAC复合物的活性增强一致。ChIP-seq分析显示,H3K27ac和H3K9ac增强的区域主要富集在与转录、染色质调控、免疫反应和疾病通路相关的基因^[40]。综上所述,该研究揭示了AD大脑中存在表观遗传重编程现象,H3K27ac和H3K9ac的异常增益CBP/p300,通过调控染色质和转录反馈环路,推动疾病进程。

细胞核内的乙酰-CoA水平决定了组蛋白乙酰化程度,而ACSS2是催化乙酸生成乙酰-CoA的关键酶^[41]。研究发现在5×FAD小鼠海马和前额叶皮层,以及AD患者颞叶皮层中,ACSS2蛋白水平显著降低。伴随ACSS2下降,5×FAD小鼠海马中H3K9ac和H4K12ac水平显著下降。进一步的实验结果表明,过表达ACSS2可恢复NMDA受体和AMPA受体的mRNA和蛋白表达,并且ACSS2可以通过增强H3K9ac和H4K12ac在这些基因启动子区的富集,促进其转录。ACSS2过表达或者补充底物乙酸可以恢复5×FAD小鼠的LTP(长时程增强),并改善小鼠的学习记忆能力^[42]。这项研究从一个全新的角度解读了AD的发病机制,揭示了一条连接代谢、表观遗传与神经功能的新通路,深化了我们对AD生物学机制的理解。

2.3 非编码RNA

非编码RNA(ncRNA)是一类不编码蛋白质序列的RNA,根据其长度可分为小非编码RNA(small non-coding RNA)和长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)。ncRNA在大脑中的表达量很高,以lncRNA为例,哺乳动物基因组中转录的lncRNA约40%仅在大脑中表达^[43]。ncRNA参与调控大脑的功能,影响学习记忆等能力,并且在脑衰老和衰老相关的神经退行性疾病中发挥重要作用^[26,44]。

microRNA(miRNA)是一类长度约为22个核苷酸的小非编码RNA,通过结合目标mRNA上的互补位点,诱导mRNA降解或翻译抑制,从而在转录后水平上抑制目标基因表达。一项关注衰老小鼠海马组织中miRNA变化的研究表明,269个海马miRNA中

有80个在老年阶段(18月龄)表达发生改变,其中49个上调,31个下调。上调的miRNA主要靶向TGF- β 、MAPK信号通路及轴突导向通路等多个与衰老和神经功能相关的通路^[45]。在老年人类的大脑中,近一半的miRNA受到遗传变异的显著调控,这些遗传变异显著富集于启动子和增强子区域,尤其是在神经元和少突胶质细胞的增强子中。有研究通过整合GWAS数据,将老年大脑中的特定miRNA与年龄相关的神经精神疾病和神经退行性疾病联系起来,如PD、双相情感障碍和精神分裂症等,这表明miRNA可能是连接遗传变异、衰老和对神经精神疾病和神经退行性疾病易感性的关键环节^[46]。

一项跨脑区、跨性别、跨时间的小鼠大脑miRNA表达图谱研究发现,不同脑区拥有独特的miRNA表达模式,在衰老过程中也具有高度区域特异性。例如,嗅球、小脑、脉络丛和脑桥等区域对衰老尤为敏感,存在大量miRNA的上调或下调。研究还发现性别是影响大脑miRNA表达的关键因素,雄性和雌性的许多脑区(如运动皮层、尾状核)在衰老过程中展现出截然不同的miRNA表达模式。此外,该研究还鉴定出三个在雄性和雌性大脑中均随年龄显著上调的miRNA(miR-155-5p、miR-146a-5p、miR-5100),其中,miR-155-5p在8个脑区中均显著上调,其中miR-155-5p的年龄相关性上调主要由小胶质细胞驱动,其靶基因富集在mTOR信号通路和细胞通讯等衰老相关通路中^[47]。这项研究揭示了大脑衰老是一个具有脑区特异性和性别差异性的复杂过程。

一项研究结合健康人群与小鼠模型的数据,筛选出3个与年龄相关的认知功能调控的miRNA(miR-181a-5p、miR-148a-3p、miR-146a-5p),过表达这3个miRNA会减少突触数量、降低树突棘密度从而损害神经元活动,使用抑制剂靶向这3个miRNA可以改善衰老小鼠和AD模型小鼠的认知功能,部分恢复海马体中突触功能相关基因的表达^[48]。另一项研究发现老年小鼠海马中miR-144和miR-451的表达显著低于年轻小鼠,在miR-144/451敲除小鼠中发现miR-144/451通过调节抗氧化能力和AKT/GSK3 β / β -catenin信号通路,影响海马神经发生^[49]。一项针对年轻大鼠与衰老大鼠海马组织的研究发现许多miRNA的表达水平在衰老过程中显著降低,其中miR-130a的下调最为显著并且miR-130a的下调与自

噬活性降低同步发生,自愿跑轮运动上调miR-130a能增强自噬活性,并降低p21等多种衰老标志物^[50]。

ApoE在迟发性AD中是一个重要的风险基因^[51],并且在细胞衰老中也发挥重要作用^[52]。ApoE是大脑中最丰富的载脂蛋白,主要由星形胶质细胞产生,是脑中胆固醇的主要载体^[53]。有研究表明星形胶质细胞分泌的ApoE颗粒携带多种miRNA,这些miRNA靶向并沉默神经元中胆固醇合成途径的关键酶(如HMGCR、HMGCS1、CYP51),导致神经元内胆固醇合成减少,使得乙酰-CoA积累(图1)。积累的乙酰-CoA作为组蛋白乙酰化的底物,促进多种组蛋白乙酰化修饰增强(如H3K9ac、H3K27ac、H4K5ac、H4K12ac),进而增强神经元中基因转录,特别是与突触功能和记忆相关的基因(如MAP2、PSD95、IEGs);与ApoE3相比,ApoE4颗粒携带的miRNA数量较少,这可能是ApoE4增加阿尔茨海默病风险的机制之一^[54]。这项研究说明miRNA在年龄依赖的神经退行性疾病中存在跨细胞的调控方式,并且影响下游细胞的另一种表观遗传学修饰(组蛋白乙酰化),进一步拓展了我们对于大脑中表观遗传修饰调控的理解。

有研究在3月龄和22月龄小鼠的内侧前额叶皮层(mPFC)进行小RNA测序,发现在衰老过程中,核编码的tRNA^{Glu}衍生的小RNA片段(Glu-5'tsRNA-CTC)在线粒体内异常积累,它通过损害线粒体蛋白质翻译、破坏嵴结构,进而抑制谷氨酸的生物合成,最终导致突触功能缺陷和记忆衰退(图1)。这种tsRNA不仅在衰老小鼠大脑中升高,在阿尔茨海默病患者的大脑样本中也存在类似现象,说明其机制在人类中可能同样适用^[55]。这项研究揭示了tsRNA可以通过直接干扰线粒体翻译这一核心生命活动来驱动器官衰老,拓展了tsRNA的生物学功能范畴。

LncRNA是一类长度超过200个核苷酸的非编码RNA,参与神经系统的发育成熟、突触可塑性和神经稳态等多个方面^[56]。在衰老和衰老相关的神经退行性疾病中已经鉴定出多种lncRNA的变化^[57,58],说明lncRNA在脑衰老过程中也发挥重要调控作用。通过分析年轻与老年小鼠海马区非神经元细胞核的转录组数据,发现3222401L13Rik在衰老星形胶质细胞中显著上调,敲低3222401L13Rik会导致星形胶质细胞中与神经元支持功能相关的基因表达下降,并削弱其谷氨酸摄取能力、钙信号

响应及对神经元存活与树突棘密度的支持作用;进一步机制研究发现,3222401L13Rik通过与转录因子Npas3相互作用,调控其表达,进而影响下游突触相关基因的表达(图1);过表达Npas3可部分恢复3222401L13Rik缺失引起的功能缺陷^[59]。这说明3222401L13Rik的上调可能是星形胶质细胞在衰老过程中维持神经元功能的一种适应性机制,其调控通路在人与小鼠间具有保守性,为理解脑衰老及神经退行性疾病的分子机制提供了新视角。

在AD患者的大脑中lncRNA Meg3表达显著上升,在移植至AD模型小鼠大脑的人源神经元中,Meg3的表达同样显著上升;在体外的实验中,过表达Meg3可以引起人类神经元死亡,并伴随坏死性凋亡蛋白的激活,而敲低Meg3可显著减少神经元死亡。这项研究强调了Meg3介导的坏死性凋亡是人类神经元特有的反应^[60],这在一定程度上解释了现有小鼠AD模型的局限性以及只在人类患者中观察到大规模神经元丢失现象的原因,促使我们思考人类大脑的独特表型与lncRNA表达调控之间的联系。

NEAT1是一种表达水平受神经元活动调节的lncRNA,神经元发生去极化后,NEAT1的表达水平下调。NEAT1通过与钾通道相互作用蛋白(如KCNA2和KCNE1)结合,可以调控神经元的兴奋性稳态^[61]。有研究表明在AD患者血清和脑脊液中NEAT1显著上调,其表达水平与A β 沉积、BACE1的表达以及认知障碍的程度呈正相关^[62]。在AD模型小鼠中敲低NEAT1可以显著改善小鼠的认知能力,减轻神经损伤、炎症反应和氧化应激^[63]。这些研究说明lncRNA可能是AD病理过程中关键的上游调控者,大脑中特定lncRNA如NEAT1的表达水平变化,能在疾病早期就在脑脊液或血清中检测到,提示lncRNA具有成为AD早期诊断新指标的潜力。

3 总结与展望

脑衰老是全球老龄化背景下亟待解决的重大公共卫生问题,其本质是大脑结构退化、功能衰退及神经退行性疾病易感性增加的复杂过程,而表观遗传调控失调是驱动这一系列变化的核心分子机制。本文通过总结近年来研究成果,明确了DNA甲基化、组蛋白修饰及非编码RNA三大表观遗传调控方式在脑衰老进程中的关键作用及特征。

DNA甲基化在脑衰老中的改变具有显著的细

胞类型特异性与脑区差异性,兴奋性神经元作为表观遗传失调的重要靶点,其突触功能相关基因的高甲基化抑制是认知衰退的重要诱因。小胶质细胞中促炎因子的去甲基化激活则加剧神经炎症微环境。而下丘脑独特的甲基化动态变化可能启动脑衰老的早期程序。基于DNA甲基化的“表观遗传时钟”已从单纯的年龄预测工具,发展为评估健康寿命与疾病风险的精准标志物,且其与体细胞突变的相互作用进一步揭示了表观遗传衰老的多因素驱动特性。

组蛋白修饰通过调控染色质结构与基因转录稳态参与脑衰老调控,兴奋性神经元中H3K9me3的特异性丢失导致异染色质衰退,神经干细胞中H3K4me3修饰降低导致神经再生能力下降,而AD大脑中H3K27ac、H3K9ac的异常增加则使得病理进程加剧。组蛋白修饰还与代谢通路存在交叉,如ACSS2介导的乙酰-CoA合成下降直接影响组蛋白乙酰化水平,形成从代谢到表观遗传,进而影响神经功能的调控轴,为理解脑衰老的多维度机制提供了新视角。

非编码RNA作为脑内高度富集的调控分子,在脑衰老中的作用是多方面的。如miRNA可以通过靶向突触功能、炎症反应等通路调控细胞衰老,且存在脑区特异性与性别差异性表达模式。tsRNA等新型小非编码RNA可直接干扰线粒体功能,驱动器官衰老。一些lncRNA还可以通过调控转录因子活性、神经元兴奋性稳态等,在细胞间信号传递与疾病进展中发挥关键作用,部分分子已展现出作为早期诊断标准的潜力。非编码RNA与DNA甲基化、组蛋白修饰还存在交叉调控,如ApoE颗粒携带的miRNA可影响神经元组蛋白乙酰化,形成复杂的表观遗传调控网络。

综上,脑衰老的表观遗传调控具有三大核心特征:细胞类型特异性(兴奋性神经元、小胶质细胞、星形胶质细胞等呈现独特调控模式)、调控网络协同性(三大修饰系统相互作用)、病理关联性(与AD、PD等神经退行性疾病的发病机制相关),这些特征为后续研究提供了理论支持。

尽管脑衰老的表观遗传机制研究已取得显著进展,但仍存在许多待探索的领域,表观遗传修饰的细胞亚群特异性机制需要被进一步解析,如今的研究已初步揭示神经元与胶质细胞的调控差异,但对神经元亚群、胶质细胞亚群的表观遗传特征研究仍不

充分,借助单细胞多组学技术结合空间转录组分析,有望明确特定细胞亚群在脑衰老中的核心作用及调控靶点。不同的表观遗传修饰交叉作用的机制仍需深入探索,如DNA甲基化与组蛋白修饰如何协同调控基因表达,非编码RNA如何介导不同修饰系统的相互作用,这些问题的解决将有助于构建更完整的脑衰老调控网络。

表观遗传调控还为脑衰老及神经退行性疾病的干预与诊断提供了全新的靶点,未来可进一步筛选特异性调控DNA甲基化(如DNMT抑制剂)、组蛋白修饰(如HDAC抑制剂)及非编码RNA(如lncRNA抑制剂)的小分子化合物,结合靶向递送技术,提高治疗的特异性与安全性。尽管活体脑组织在临床上难以获取,但越来越多的研究表明,DNA甲基化、非编码RNA等表观遗传标记具有高度的稳定性和外周传递性,可在血液、脑脊液、唾液等临床易获取的体液样本中稳定检测。这些外周样本中的表观遗传特征能够在一定程度上反映中枢神经系统内的病理改变,可作为无创或微创的液体活检标志物,用于脑衰老及神经退行性疾病的早期预警、风险评估与动态监测。此外,结合表观遗传时钟与临床表型数据,可构建个性化的脑衰老预测模型,为制定精准干预策略提供依据。

脑衰老的表观遗传调控是一个复杂的网络,对其研究不仅深化了我们对脑衰老分子机制的理解,更为开发延缓脑衰老、防治神经退行性疾病的新策略提供了重要支撑。随着研究技术的不断进步与多学科的交叉融合,未来有望在表观遗传调控机制的精细化解析、靶向药物的开发、早期诊断技术的推广等方面取得更大突破,为应对全球老龄化挑战、提升老年人的健康寿命与生活质量提供有力保障。

参考文献

- [1] Gaikwad S, Senapati S, Haque MA, et al. Senescence, brain inflammation, and oligomeric tau drive cognitive decline in Alzheimer's disease: evidence from clinical and preclinical studies. *Alzheimer's Dementia*, 2024, 20: 709–27.
- [2] Pang SYY, Ho PWL, Liu HF, et al. The interplay of aging, genetics and environmental factors in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Translational Neurodegeneration*, 2019, 8: 23.
- [3] Bethlehem RAI, Seidlitz J, White SR, et al. Brain charts for the human lifespan. *Nature*, 2022, 604: 525–33.
- [4] Groh J, Simons M. White matter aging and its impact on brain function. *Neuron*, 2025, 113: 127–39.
- [5] Yin C, Imms P, Chowdhury NF, et al. Deep learning to quantify the pace of brain aging in relation to neurocognitive changes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2025, 122: e2413442122.
- [6] Oveisgharan S, Wang T, Barnes LL, et al. The time course of motor and cognitive decline in older adults and their associations with brain pathologies: a multicohort study. *Lancet Healthy Longev*, 2024, 5: e336–45.
- [7] Richardson B, Goedert T, Quraishie S, et al. How do neurons age? A focused review on the aging of the microtubular cytoskeleton. *Neural Regen Res*, 2024, 19: 1899–907.
- [8] Li W, Li J, Li J, et al. Boosting neuronal activity-driven mitochondrial DNA transcription improves cognition in aged mice. *Science*, 2024, 386: eadp6547.
- [9] Boisvert MM, Erikson GA, Shokhirev MN, et al. The aging astrocyte transcriptome from multiple regions of the mouse brain. *Cell Rep*, 2018, 22: 269–85.
- [10] Clarke LE, Liddel SA, Chakraborty C, et al. Normal aging induces A1-like astrocyte reactivity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115: E1896–905.
- [11] Labarta-Bajo L, Allen NJ. Astrocytes in aging. *Neuron*, 2025, 113: 109–26.
- [12] Safaiyan S, Besson-Girard S, Kaya T, et al. White matter aging drives microglial diversity. *Neuron*, 2021, 109: 1100–17.e10.
- [13] Scott-Hewitt N, Mahoney M, Huang Y, et al. Microglial-derived C1q integrates into neuronal ribonucleoprotein complexes and impacts protein homeostasis in the aging brain. *Cell*, 2024, 187: 4193–212.e24.
- [14] Wu Z, Zhang W, Qu J, et al. Emerging epigenetic insights into aging mechanisms and interventions. *Trends Pharmacol Sci*, 2024, 45: 157–72.
- [15] López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, et al. Hallmarks of aging: an expanding universe. *Cell*, 2023, 186: 243–78.
- [16] Yang JH, Hayano M, Griffin PT, et al. Loss of epigenetic information as a cause of mammalian aging. *Cell*, 2023, 186: 305–26.e27.
- [17] Chattopadhyaya S, Ghosal S. DNA methylation: a saga of genome maintenance in hematological perspective. *Hum Cell*, 2022, 35: 448–61.
- [18] Mattei AL, Bailly N, Meissner A. DNA methylation: a historical perspective. *Trends Genet*, 2022, 38: 676–707.
- [19] Mazloumi Z, Farahzadi R, Rafat A, et al. Effect of aberrant DNA methylation on cancer stem cell properties. *Exp Mol Pathol*, 2022, 125: 104757.

- [20] Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biol*, 2013, 14: 3156.
- [21] Hannum G, Guinney J, Zhao L, et al. Genome-wide methylation profiles reveal quantitative views of human aging rates. *Mol Cell*, 2013, 49: 359–67.
- [22] Lu AT, Binder AM, Zhang J, et al. DNA methylation GrimAge version 2. *Aging (Albany NY)*, 2022, 14: 9484–549.
- [23] Levine ME, Lu AT, Quach A, et al. An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan. *Aging (Albany NY)*, 2018, 10: 573–91.
- [24] Belsky DW, Caspi A, Corcoran DL, et al. DunedinPACE, a DNA methylation biomarker of the pace of aging. *Elife*, 2022, 11: e73420.
- [25] Conole ELS, Robertson JA, Smith HM, et al. Epigenetic clocks and DNA methylation biomarkers of brain health and disease. *Nat Rev Neurol*, 2025, 21: 411–21.
- [26] Zhang J, Liu Q. Age- and disease-related memory decline: epigenetic biomarker and treatment. *Sci Bull*, 2023, 68: 1719–21.
- [27] Jin S, Lu W, Zhang J, et al. The mechanisms, hallmarks, and therapies for brain aging and age-related dementia. *Sci Bull*, 2024, 69: 3756–76.
- [28] Chouliaras L, van den Hove DLA, Kenis G, et al. Prevention of age-related changes in hippocampal levels of 5-methylcytidine by caloric restriction. *Neurobiol Aging*, 2012, 33: 1672–81.
- [29] Usmani SS, Jung HG, Zhang Q, et al. Targeting the hypothalamus for modeling age-related DNA methylation and developing OXT-GnRH combinational therapy against Alzheimer's disease-like pathologies in male mouse model. *Nat Commun*, 2024, 15: 9419.
- [30] Chien JF, Liu H, Wang BA, et al. Cell-type-specific effects of age and sex on human cortical neurons. *Neuron*, 2024, 112: 2524–39.e5.
- [31] Barter JD, Foster TC. Aging in the brain: new roles of epigenetics in cognitive decline. *Neuroscientist*, 2018, 24: 516–25.
- [32] Matt SM, Lawson MA, Johnson RW. Aging and peripheral lipopolysaccharide can modulate epigenetic regulators and decrease IL-1 β promoter DNA methylation in microglia. *Neurobiol Aging*, 2016, 47: 1–9.
- [33] Shinozaki G, Braun PR, Hing BWQ, et al. Epigenetics of delirium and aging: potential role of DNA methylation change on cytokine genes in glia and blood along with aging. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10: 311.
- [34] Arbaizar-Rovirosa M, Pérez RF, Peñarroya A, et al. Microglial replacement reverses age-associated epigenetic modifications despite accelerating epigenetic age. *Aging Dis*, 2025, doi: 10.14336/AD.2025.1066.
- [35] Ding Y, Liu C, Zhang Y. Aging-related histone modification changes in brain function. *Ibrain*, 2023, 9: 205–13.
- [36] Zhao A, Xu W, Han R, et al. Role of histone modifications in neurogenesis and neurodegenerative disease development. *Ageing Res Rev*, 2024, 98: 102324.
- [37] Zhang Y, Amaral ML, Zhu C, et al. Single-cell epigenome analysis reveals age-associated decay of heterochromatin domains in excitatory neurons in the mouse brain. *Cell Res*, 2022, 32: 1008–21.
- [38] Marzullo M, Romano G, Pellacani C, et al. Su(var)3-9 mediates age-dependent increase in H3K9 methylation on TDP-43 promoter triggering neurodegeneration. *Cell Death Discov*, 2023, 9: 357.
- [39] Li M, Guo H, Carey M, et al. Transcriptional and epigenetic dysregulation impairs generation of proliferative neural stem and progenitor cells during brain aging. *Nat Aging*, 2024, 4: 62–79.
- [40] Nativio R, Lan Y, Donahue G, et al. An integrated multi-omics approach identifies epigenetic alterations associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet*, 2020, 52: 1024–35.
- [41] Mews P, Donahue G, Drake AM, et al. Acetyl-CoA synthetase regulates histone acetylation and hippocampal memory. *Nature*, 2017, 546: 381–6.
- [42] Lin Y, Lin A, Cai L, et al. ACSS2-dependent histone acetylation improves cognition in mouse model of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*, 2023, 18: 47.
- [43] Li D, Zhang J, Liu Q. Mechanistic insights on non-coding RNAs in learning and memory. *Sci Bull*, 2023, 68: 1591–4.
- [44] Soutschek M, Schratt G. Non-coding RNA in the wiring and remodeling of neural circuits. *Neuron*, 2023, 111: 2140–54.
- [45] Danka Mohammed CP, Rhee H, Phee BK, et al. miR-204 downregulates EphB2 in aging mouse hippocampal neurons. *Aging Cell*, 2016, 15: 380–8.
- [46] Vattathil SM, Gerasimov ES, Canon SM, et al. Mapping the microRNA landscape in the older adult brain and its genetic contribution to neuropsychiatric conditions. *Nat Aging*, 2025, 5: 306–19.
- [47] Engel A, Wagner V, Hahn O, et al. A spatio-temporal brain miRNA expression atlas identifies sex-independent age-related microglial driven miR-155-5p increase. *Nat Commun*, 2025, 16: 4588.
- [48] Islam MR, Kaurani L, Berulava T, et al. A microRNA signature that correlates with cognition and is a target

- against cognitive decline. *EMBO Mol Med*, 2021, 13: e13659.
- [49] Wang J, Xia Z, Sheng P, et al. Targeting microRNA-144/451-AKT-GSK3 β axis affects the proliferation and differentiation of radial glial cells in the mouse hippocampal dentate gyrus. *ACS Chem Neurosci*, 2022, 13: 897–909.
- [50] Shen K, Liu X, Chen D, et al. Voluntary wheel-running exercise attenuates brain aging of rats through activating miR-130a-mediated autophagy. *Brain Res Bull*, 2021, 172: 203–11.
- [51] Yamazaki Y, Zhao N, Caulfield TR, et al. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: pathobiology and targeting strategies. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15: 501–18.
- [52] Zhao H, Ji Q, Wu Z, et al. Destabilizing heterochromatin by APOE mediates senescence. *Nat Aging*, 2022, 2: 303–16.
- [53] Holtzman DM, Herz J, Bu G. Apolipoprotein E and apolipoprotein E receptors: normal biology and roles in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2012, 2: a006312.
- [54] Li X, Zhang J, Li D, et al. Astrocytic ApoE reprograms neuronal cholesterol metabolism and histone-acetylation-mediated memory. *Neuron*, 2021, 109: 957–70.e8.
- [55] Li D, Gao X, Ma X, et al. Aging-induced tRNAGlu-derived fragment impairs glutamate biosynthesis by targeting mitochondrial translation-dependent cristae organization. *Cell Metab*, 2024, 36: 1059–75.e9.
- [56] Srinivas T, Mathias C, Oliveira-Mateos C, et al. Roles of lncRNAs in brain development and pathogenesis: emerging therapeutic opportunities. *Mol Ther*, 2023, 31: 1550–61.
- [57] Abdelmohsen K, Panda A, Kang MJ, et al. Senescence-associated lncRNAs: senescence-associated long noncoding RNAs. *Aging Cell*, 2013, 12: 890–900.
- [58] Lauretti E, Dabrowski K, Praticò D. The neurobiology of non-coding RNAs and Alzheimer's disease pathogenesis: pathways, mechanisms and translational opportunities. *Ageing Res Rev*, 2021, 71: 101425.
- [59] Schröder S, Sakib MS, Krüger DM, et al. LncRNA *3222401L13Rik* is upregulated in aging astrocytes and regulates neuronal support function through interaction with Npas3. *NonCoding RNA*, 2025, 11: 2.
- [60] Balusu S, Horré K, Thrupp N, et al. MEG3 activates necroptosis in human neuron xenografts modeling Alzheimer's disease. *Science*, 2023, 381: 1176–82.
- [61] Barry G, Briggs JA, Hwang DW, et al. The long non-coding RNA NEAT1 is responsive to neuronal activity and is associated with hyperexcitability states. *Sci Rep*, 2017, 7: 40127.
- [62] He L, Chen Z, Wang J, et al. Expression relationship and significance of NEAT1 and miR-27a-3p in serum and cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *BMC Neurol*, 2022, 22: 203.
- [63] Li Y, Fan H, Ni M, et al. Targeting lncRNA NEAT1 hampers Alzheimer's Disease progression. *Neuroscience*, 2023, 529: 88–98.