

DOI: 10.3724/cbls.2026096

CSTR: 32203.14.cbls.2026096

文章编号: 1004-0374(2026)06-1135-17



谢正伟, 博士生导师, 北京大学国际癌症研究院、北京大学-云南白药国际医学中心、天然药物与仿生药物国家重点实验室PI, 教育部长江学者奖励计划校企联聘教授。主要从事计算生物学和AI驱动的药物研发算法开发, 并在衰老、代谢疾病、癌症等领域进行机制研究和创新药物研发。开发了第一代衰老微流芯片和AI药效预测系统——灵素系统。近年的工作以第一作者/通讯作者(含并列)在*Nature Biotechnology*、*Cell*、*Cell Stem Cell*、*Nature Communications*、*Advanced Science*、*ACS Central Science*、*Bone Research*、*Aging Cell*、*Bioinformatics*等杂志发表论文。申请国家专利14项, 已经获批6项。研究工作获评中国生物信息年度十大进展、中国医学科技年度十大进展、中国抗癌协会科技奖、教育部自然科学奖、全国颠覆性技术大赛决赛(优秀奖)等20多项奖项和荣誉。承担国家重点研发计划课题2项、国家自然科学基金面上项目3项、北京市面上项目1项。

基于人工智能与多组学策略的抗衰老及相关疾病药物发现研究进展

陈禹同^{1,2,3}, 谢正伟^{1,2,3,4*}

(1 北京大学医学部, 北京大学国际癌症研究院, 北京 100191; 2 北京大学医学部, 北京大学-云南白药国际医学研究中心, 北京 100191; 3 北京大学医学部, 北京大学药学院, 分子与细胞药理学系, 天然药物及仿生药物国家重点实验室, 北京 100191; 4 北京亿药科技有限公司, 北京 102206)

摘要: 衰老是一类机体功能随时间退化并伴随组织损伤累积的复杂生物学过程, 是多种年龄相关疾病发生的重要风险因素。随着高通量组学技术的发展, 基因组、转录组、蛋白质组、表观组及代谢组等多层数据为解析衰老机制提供了系统性视角, 并推动多组学衰老时钟构建, 实现对个体生物年龄及衰老进程的定量化评估。同时, 人工智能(artificial intelligence, AI)技术正广泛应用于抗衰老药物的发现与设计。AI驱动的药物筛选策略, 如AI驱动的药物重定位、虚拟筛选以及从头分子设计, 通过整合多组学数据与药物结构信息, 可有效筛选适用于新适应证的已知药物, 并设计结构相似及功能高效的新分子。目前, 研究人员结合深度学习模型和多组学信息已成功筛选出潜在抗衰老药物, 并在细胞及动物模型中验证其药理作用。这些进展表明, 多组学与AI的融合不仅能够提升抗衰老药物发现效率, 也为衰老机制研究和个性化干预提供新的方法与思路。

关键词: 人工智能; 抗衰老; 基因组; 虚拟筛选; 从头分子设计

中图分类号: Q419; R915 文献标识码: A

Advances in anti-aging and age-related disease drug discovery based on artificial intelligence and multi-omics

CHEN Yu-Tong^{1, 2, 3}, XIE Zheng-Wei^{1, 2, 3, 4*}

(1 Peking University International Cancer Institute, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China; 2 Peking University - Yunnan Baiyao International Medical Research Center, Peking University Health

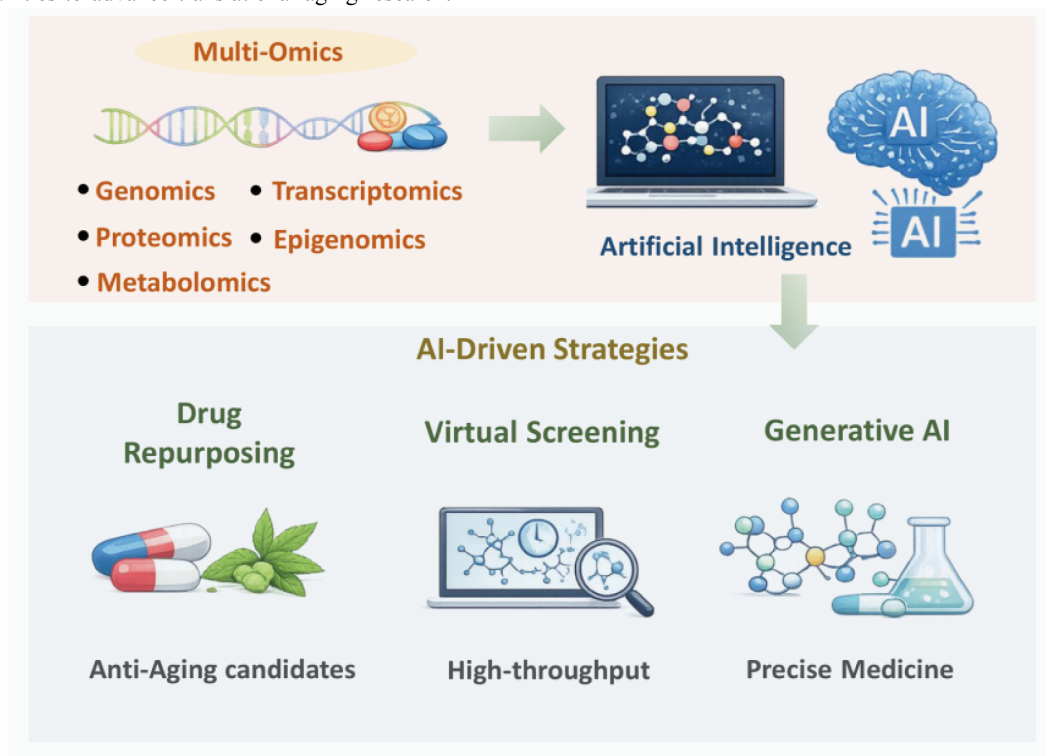
收稿日期: 2026-01-07; 修回日期: 2026-03-18

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(32570878)

*通信作者: E-mail: xiezhengwei@hsc.pku.edu.cn

Science Center, Beijing 100191, China; 3 State Key Laboratory of Natural and Biomimetic Drugs, Department of Molecular and Cellular Pharmacology, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China; 4 Beijing Gigaceuticals Tech. Co. Ltd., Beijing 102206, China)

Abstract: Aging is a highly complex biological process driven by the progressive accumulation of cellular damage, ultimately leading to functional decline and increased susceptibility to chronic diseases. As aging increases the risk of most chronic diseases, it involves changes across many biological systems that may not be adequately treated with the traditional “one disease-one target-one drug” strategy. These conventional approaches are not only time-consuming and costly but also difficult to capture the complex, interconnected biological changes that occur during aging. Recent advances in high-throughput multi-omics technologies, including genomics, transcriptomics, proteomics, epigenomics, and metabolomics, have enabled the study of aging from a systems perspective. By integrating these large-scale datasets, researchers have gained more profound insights into aging-related molecular pathways and regulatory networks. This progress has also enabled the development of aging clocks, such as Horvath, PhenoAge, and GrimAge, which use molecular features to estimate biological age and assess the effects of anti-aging interventions. In parallel, artificial intelligence (AI) has emerged as a transformative force in anti-aging drug discovery by enabling efficient integration, interpretation, and prediction across complex biological datasets. This review summarizes three major AI-driven strategies. First, AI-enabled drug repositioning leverages transcriptomic perturbation signatures, exemplified by platforms such as the Connectivity Map, to identify novel approved compounds against aging, including lifespan-extending natural products such as oridonin. Second, AI-powered virtual screening approaches that integrate molecular docking, machine learning, and graph neural networks have accelerated the identification of novel senolytics, including compounds with superior potency compared to first-generation agents. Third, generative AI models, such as variational autoencoders, generative adversarial networks, and Transformer-based architectures, have enabled the *de novo* design of drug-like molecules optimized for aging-related targets, as exemplified by the AI-assisted discovery of the TNIK inhibitor INS018_055. Despite these advances, several challenges remain, including differences between omics datasets, limited interpretability of deep learning models, and difficulties in translating findings from animal models to humans. Future progress will require more interpretable AI methods, personalized multi-omics aging clocks, and greater use of human-related experimental systems and real-world clinical data. Together, the integration of AI and multi-omics technologies provides a strong foundation for precision anti-aging medicine discovery and offers new opportunities to advance translational aging research.



Key words: artificial intelligence; anti-aging; genomics; virtual screening; *de novo* molecular design

1 引言

随着全球人口老龄化的加速,全球60岁及以上人群数量呈指数增长,已对全球经济和社会造成巨大负担^[1]。衰老不仅是一个生物体随着时间推移生理功能逐渐退化的过程,更是一个受遗传、环境等多重因素调控的复杂生物学过程^[2],是多种慢性疾病的主要风险因素,包括肌少症、神经退行性疾病、心血管疾病及代谢性疾病等^[3,4]。此外,衰老涉及基因组不稳定性、端粒缩短、表观遗传改变、蛋白质稳态失衡、细胞自噬失调、营养感应失调、线粒体功能障碍、细胞衰老、细胞外基质变化、干细胞耗竭、细胞间通讯紊乱、慢性炎症、菌群失调以及心理-社会隔离等多方面^[5],这些“衰老标识”相互交织,构建了复杂的调控网络。

传统药物发现遵循“单一疾病、单一靶点、单一药物”的思维逻辑。然而,衰老是一个系统性的功能衰退过程,涉及体内成百上千个基因的表达变化和代谢通路的重构^[6]。因此,单一靶点干预往往难以逆转衰老的失衡状态,或因生物系统鲁棒性而失效。此外,传统药物研发周期漫长、成本高昂且成功率低。研究表明,开发一款新药的费用通常超过28亿美元,时间周期超过12年^[7,8]。此外,受限于缺乏统一的临床终点标准以及人类寿命跨度较大的客观因素,抗衰老药物的临床试验周期往往远超传统疾病药物,显著增加其研发难度与成本^[9]。

近年来,高通量测序及生物信息学技术的快速发展,使得基因组、转录组、蛋白质组、代谢组及表观组等多层组学数据得以系统获取并使用,为解析衰老过程中的分子特征提供了丰富信息^[10]。同时,人工智能技术(artificial intelligence, AI),尤其是深度学习技术的突破,为处理高维异质性生物数据提供了有效工具。人工智能在多模态数据整合方面具有天然优势^[11],可构建疾病-基因-药物知识图谱、预测药物-靶点相互作用、识别潜在生物标志物,并基于基因表达谱逆转疾病表型实现药物重定位^[12-15]。这种模式为抗衰老药物的高效筛选提供了重要的研究策略。

目前,抗衰老药物筛选正逐步由以单一靶点为核心的传统研究范式,转向以系统生物学为理论框架、以多组学数据为基础、以人工智能技术为驱动的综合研究模式。其中,多组学信息为系统解析衰老

相关分子网络与调控通路提供数据支撑,而人工智能则依托其多模态信息整合的优势,实现对关键调控节点及潜在干预靶点的系统挖掘。二者融合不仅提升抗衰老药物筛选效率,也对衰老的精准干预提供了新的研究思路。因此,本文将系统地梳理多组学与人工智能技术在抗衰老药物发现中的研究策略与研发实例,以期为该领域由基础研究向临床应用转化提供理论依据。

2 组学技术与衰老时钟构建

衰老是一个高度复杂的生物过程,涉及基因调控、表观遗传修饰、代谢重编程、细胞间信号网络和环境交互等多层次机制,其本质远超传统单一通路的范畴。随着高通量组学技术的发展,包括基因组学、转录组学、蛋白质组学、表观组学以及代谢组学等数据,研究人员能够从整体和系统层面揭示衰老过程中的因果关系,突破了以往基于单一组学的局限^[10]。此外,多组学整合策略可同时采集并分析来自基因组、转录组、蛋白质组、代谢组以及表观组等多个分子层面数据,通过构建全面生物学网络,揭示衰老过程中分子互作关系及其动态变化^[16],这不仅可以识别衰老相关分子特征,还能构建更准确的生物年龄预测模型和衰老时钟(图1),为理解个体间衰老异质性提供量化手段。

2.1 基因组学

基因组学旨在系统研究个体基因组的结构、功能及其相互作用,研究对象涵盖从编码基因到非编码调控序列的所有遗传信息。随着高通量DNA测序技术的发展,全基因组测序和全外显子测序得以广泛应用,使对基因组范围内核苷酸变异的系统性检测成为可能。随后,长读长测序技术进一步提升了结构变异解析能力,而单细胞测序技术则进一步提高了分辨率,使单细胞水平的遗传变异分析成为可能^[17]。这些技术为系统识别疾病中的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)、拷贝数变异等遗传变异类型提供了有力工具^[18]。此外,全基因组关联分析(genome-wide association study, GWAS)可以通过在全基因组范围内将个体或群体的表型特征与特定基因组位点相联系^[19],为解析复杂性状及其潜在遗传基础提供重要的理论依据。在基因组学层面,针对长寿人群的GWAS已锁

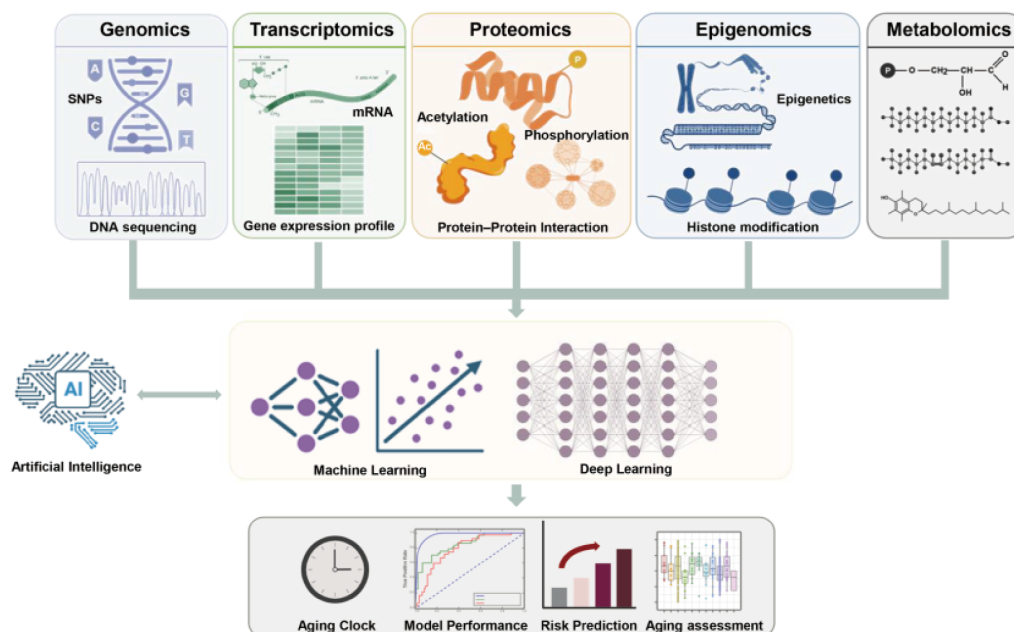


图1 多组学数据整合与人工智能驱动的衰老时钟构建

基因组学、转录组学、蛋白质组学、表观组学和代谢组学等多层组学数据经过预处理与特征提取后进行整合分析,在人工智能驱动下,通过机器学习与深度学习模型进行模式识别与特征建模,进而构建衰老时钟,实现疾病或功能衰退风险预测以及个体衰老状态评估。

Figure 1 Construction of aging clocks driven by multi-omics integration and artificial intelligence

Multi-layered omics data, encompassing genomics, transcriptomics, proteomics, epigenomics, and metabolomics, are preprocessed and feature-extracted prior to integrative analysis. Leveraging AI-driven approaches, machine learning, and deep learning architectures, pattern recognition and feature modeling are deployed to construct aging clocks that facilitate precise prediction of disease susceptibility and functional decline.

定多个关键位点。其中,Willcox等^[20]通过对夏威夷长寿队列的长期追踪,首次发现5个长寿候选基因,并揭示了FOXO3A基因多态性与人类极端长寿之间的强相关性。进一步分析表明,FOXO3A基因上的3个SNPs与长寿高度相关。其中,携带rs2802292位点G等位基因的个体进入极高龄(百岁以上老人)的几率显著升高。

2.2 转录组学

转录组学是当前研究RNA表达的主要手段,可以系统鉴定细胞与组织中的新型转录本,并定量分析基因丰度,从而获取差异表达基因信息。其中,mRNA主要反映基因表达程度,而核糖体RNA、转运RNA及其他非编码RNA在细胞功能调控中也发挥重要作用。随着转录组分析技术的发展,从早期的DNA微阵列技术到近年的高通量RNA测序,研究人员能够系统检测基因表达变化,这些技术已广泛应用于基础研究与临床研究。尽管人体几乎所有细胞

拥有相同基因组,但不同组织或器官却表现出高度特异的基因表达谱。通过比较健康与疾病状态下的转录组数据,可深入解析细胞功能及疾病发生机制。近年来,单细胞转录组测序使研究者能够评估细胞内转录环境的异质性及单细胞差异^[21],而空间转录组测序则在不同组织空间层面揭示基因的定量表达模式^[22],为理解组织功能、细胞互作及疾病机制提供了全新视角。2020年,Tabula Muris Senis(小鼠衰老细胞图谱)首次在全器官尺度上系统描绘了哺乳动物衰老的分子特征。研究人员通过对小鼠23个器官、超过30万个单细胞进行测序分析,研究样本覆盖从1个月到30个月多个年龄阶段,揭示了不同组织中相同类型细胞展现出不同的衰老轨迹。研究结果表明,在几乎所有器官中均存在免疫系统相关基因(如补体通路、抗原呈递基因)的普遍上调,证实了“炎症衰老”是哺乳动物衰老的核心共性。此外,衰老相关基因Cdkn2a表达比例在老年小鼠中显著增加,而与

延缓衰老相关的Sirt3、Sirt4、Sirt5等基因表达则呈下降趋势^[23]。

2.3 蛋白质组学

蛋白质组学旨在对器官及系统中所有蛋白质的丰度、翻译后修饰及相互作用进行系统性的定性或定量分析,是理解基因组表达功能的重要工具。其中,质谱作为蛋白质组分析的核心技术,能够在单个样品中高通量检测并定量蛋白质及其肽段^[24]。类似液相色谱-质谱、凝胶电泳-液相色谱-质谱及毛细管电泳-质谱等技术,由于其高分辨率和高灵敏度,已被广泛应用于蛋白质组学研究^[25]。同时,蛋白质功能往往依赖于多种翻译后修饰,如磷酸化、乙酰化、糖基化及琥珀酰化等,因此蛋白质组学在研究蛋白质翻译后修饰方面发挥着重要补充作用。此外,蛋白质功能还受到与其相互作用蛋白的调控,这也是蛋白质组学研究的重要内容之一。值得注意的是,蛋白质的结构与构象在特定条件下可能发生动态变化,不同构象的蛋白质及其相互作用可能表现出不同功能特性,这为解析疾病机制及发现潜在靶点提供了新的理论依据。2019年,Lehallier等^[26]通过大规模血浆蛋白质组学研究证实了衰老的阶段性规律。该研究通过对4 263名受试者(年龄范围在18~95岁)的2 925种血浆蛋白质进行深度定量分析,发现人类衰老轨迹呈现显著的非线性和波动性特征。在整个生命周期中,血浆蛋白表达存在3个明显的“波峰”,分别位于34岁(成年早期)、60岁(老年前期)和78岁(晚年)。其中34岁“波峰”主要涉及细胞外基质相关蛋白的变化,标志其从结构性生长向功能维持的转变。而60岁和78岁“波峰”涉及代谢通路、免疫调节及心血管功能的显著变化,与老年慢性病的高发期重合。这种“三波峰”模型为衰老干预提供了精确的时间窗口,提示针对不同年龄段应采取差异化的干预策略。此外,Basisty等^[27]通过定量蛋白质组学技术构建了首个全面的衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP)图谱,在不同衰老诱导条件下对衰老细胞进行系统分析,共鉴定出超过1 700种SASP蛋白,其中GDF15、MMP1和STC1是核心SASP蛋白,且GDF15表达与年龄存在极强的正相关,也是多种衰老组织中表达一致性最高的蛋白标志物,这一结果为衰老个体的预测及干预提供了重要的理论基础。

2.4 表观组学

表观组学研究主要关注基因组整体水平的表观遗传修饰,旨在揭示不改变DNA序列但能够影响基因表达和细胞功能的化学修饰及染色质状态。表观遗传修饰主要包括DNA甲基化、组蛋白修饰(如乙酰化、甲基化等)、染色质可及性以及非编码RNA等,这些修饰能够对环境因素、细胞状态及发育信号作出动态响应,从而介导基因表达调控并塑造多样化的细胞表型^[28]。与传统基因组学不同,表观组学强调基因表达调控的层次性与可塑性,深入揭示基因-环境交互作用对疾病发生发展的影响。在技术层面,表观组学研究依赖多种高通量测序技术。例如,DNA腺嘌呤甲基转移酶鉴定可用于核定位分析;全基因组重亚硫酸盐测序及简化代表性重亚硫酸盐测序可用于检测DNA甲基化水平;染色质免疫沉淀测序用于定位组蛋白修饰位点;ATAC-seq等技术则可评估染色质可及性。随着技术的不断进步,单细胞表观组学、活细胞荧光探针与多重染色质追踪技术以及多组学整合平台等前沿技术逐渐发展成熟,能够在高分辨率水平上对染色质动态及其空间组织信息进行深入解析^[29],这些方法为解析基因表达调控网络及其在疾病中的功能提供了强有力的技术支持。2013年,Horvath等^[30]通过整合8 000余个样本的DNA甲基化数据,利用机器学习算法筛选出353个CpG位点,构建了首个跨组织、跨器官通用的“表观遗传衰老时钟”。该模型预测的“甲基化年龄(DNA_m Age)”与个体实际年龄之间的相关系数高达0.96,显示出极高的预测准确性。此外,诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)的甲基化年龄趋近于0,这一结果提示在表观遗传层面上衰老过程具有一定的可逆性。

2.5 代谢组学

代谢组学旨在定性和定量评估生物体内所有小分子代谢物的变化,包括氨基酸、脂质、甾醇及碳水化合物等,以系统地理解生理或疾病状态下代谢物产生的差异,并解析其动态代谢反应过程。代谢组学研究主要依赖高通量分离与检测技术,常用方法包括液相色谱-质谱联用、气相色谱-质谱联用及核磁共振技术,能够在血液、尿液或组织提取物等生物样本中检测数千种代谢物并进行结构鉴定^[31]。另外,在研究策略上,代谢组学可分为非靶向代谢组学和靶向代谢组学两类。非靶向代谢组学通过全面扫

描代谢物谱,发现代谢物潜在新变化;而靶向代谢组学则针对特定代谢物或通路进行定量分析。两者结合不仅可从整体和特异性层面揭示代谢网络的动态调控,还可用于筛选高特异性的潜在疾病生物标志物。此前,An等^[32]发现,人体内重要的酮体代谢物三羟基丁酸能够显著延长衰老酵母和小鼠的寿命。机制研究表明,三羟基丁酸可有效降低小鼠血清中甘油三酯及总胆固醇水平,改善机体整体代谢状态,从而缓解代谢失衡诱导的细胞衰老过程。代谢组学研究也揭示了辅酶I(NAD⁺)是调控寿命的关键代谢节点。2019年,Clement等^[33]通过非靶向与靶向代谢组学技术发现人体血浆中的NAD⁺水平随年龄增长显著下降。该研究表明,通过补充代谢前体(如NMN)以提升NAD⁺水平,可能成为干预衰老过程的潜在策略,并为相关研究提供直接的代谢组学证据。

2.6 衰老时钟

衰老时钟(aging clock)是一类在分子层面对个体生物年龄进行量化评估的计算模型,其核心思想是利用随年龄呈现稳定变化规律的生物学特征(基因、蛋白质、代谢物等),构建能够反映个体真实衰老状态的预测工具。衰老时钟不仅为解析衰老的分子机制提供了量化框架,也是评估抗衰老干预效果的重要工具。随着高通量测序及组学技术的发展,研究人员相继构建了基于表观组、转录组、蛋白质组和代谢组等多方面数据的衰老时钟模型。2011年,Bocklandt等^[34]首次提出基于DNA甲基化的衰老时钟模型。该研究通过分析34对年龄介于21~55岁的男性同卵双胞胎唾液样本,鉴定出88个与年龄显著相关的CpG位点,并发现EDARADD、TOM1L1和NPTX2等基因启动子区域的甲基化水平与时间年龄呈线性相关。进一步利用其中两个CpG位点构建的回归模型可解释约73%的年龄变异,其预测误差控制在约5.2年以内,该研究奠定了基于表观遗传特征构建衰老时钟的理论基础。

随后,衰老时钟的构建逐步扩展至其他组学层面。2013年,Menni等^[35]建立了首个代谢组衰老时钟,发现由22种代谢物组成的特征组合与年龄呈显著正相关,其中C-糖基色氨酸水平随年龄增长而显著升高。2015年,Peters等^[36]基于14 983例全血样本的转录组数据,系统鉴定出1 497个与时间年龄显著相关的差异表达基因,并构建了首个转录组衰老时钟模型。研究发现,转录组预测的年龄不仅与实

际年龄高度相关,还与多项衰老相关表型密切关联,包括血压、胆固醇水平、空腹血糖及体质指数等。

在蛋白质组层面,2018年Tanaka等^[37]对年龄范围在22~93岁的240个个体的血浆样本中的1 301种蛋白质进行定量分析,鉴定出217种与年龄显著相关的蛋白质,其中GDF15与年龄呈显著正相关。随后基于弹性网络回归模型,从中筛选出76种蛋白用于构建蛋白质组衰老时钟,结果显示该蛋白特征组合对时间年龄具有较强的预测能力。同年,Mamoshina等^[38]首次引入深度学习方法构建衰老时钟模型,结合神经网络及多种机器学习算法对骨骼肌转录组数据进行训练与预测。该模型在测试集中表现出较高的预测精度,其预测年龄与实际年龄之间的皮尔逊相关系数达到0.91,平均绝对误差为6.19年,标志着衰老时钟研究从传统统计模型向人工智能驱动的重要转变。

在此期间,多种经典衰老时钟相继被构建,包括Hannum血液时钟^[39]、PhenoAge时钟^[40]以及DNAm GrimAge时钟^[41]等。近年来,衰老时钟研究逐渐从单一维度的关联分析拓展至器官特异性、跨物种通用以及单细胞分辨率等多个层面。例如,Tony Wyss-Coray团队^[42]基于5 676名参与者的血浆蛋白质组学数据,成功构建了11种器官特异性衰老时钟(如心脏、大脑、肌肉等)。研究结果表明,约18.4%的个体表现出显著的器官特异性衰老特征,且这些器官特异性衰老时钟能够在临床症状出现之前更早预测特定器官疾病的发生。此外,Horvath团队^[43]基于哺乳动物甲基化联盟数据(包含185个物种的59种组织样本),成功构建了泛哺乳动物通用的表观遗传时钟,该时钟不仅可以高精度预测组织年龄($r>0.96$),还证明了衰老与发育过程在所有哺乳动物中具有高度保守性,为跨物种抗衰老干预研究提供了重要基础。另一方面,Li等^[44]通过分析1 081名18~97岁健康个体的130万个免疫细胞,构建了单细胞免疫衰老时钟,首次在单细胞层面量化免疫系统的衰老过程,并揭示病毒感染或疫苗接种可动态影响免疫细胞亚群的衰老轨迹。如在感染COVID-19后单核细胞加速衰老,而接种卡介苗后CD8⁺ T细胞的免疫年龄显著增加,该研究代表了衰老时钟在单细胞分辨率及免疫学应用领域的重要进展。

近些年来,衰老时钟构建策略正逐步由“单组学衰老时钟”向“多组学整合衰老时钟”演进。早期的

单组学衰老时钟基于单一分子层面的特征建立预测模型,其在拟合实际年龄方面具有较高的精度与稳定性。然而,多组学时钟通过整合表观组、转录组、蛋白质组、代谢组等多层次信息,构建跨层级的综合预测模型。这类模型不仅提升了对生物年龄的预测能力,而且显著增强了对疾病风险、不良健康结局及死亡风险的预测性能^[45],并在应用目标上更倾向于临床转化与风险分层评估。此外,单组学衰老时钟主要关注“单一分子空间”中年龄相关特征,而多组学模型则更接近于“衰老网络失衡”的整体表征,在生物学解释深度上具有明显优势。近期,衰老时钟进一步发展出强调因果推断框架的“第四代表观遗传时钟”,如CausAge、AdaptAge和DamAge模型,这些模型不再单纯依赖年龄相关性特征,而是通过因果推断方法评估潜在驱动因子与衰老进程之间的关系,从而为识别“衰老的真正驱动因素”提供了新的方法学途径^[46]。

衰老时钟通过提供可量化的生物学年齡指标,正逐步嵌入抗衰老药物研发的决策链。在化合物筛选阶段,衰老时钟可作为高通量分子筛选工具,用于识别潜在的衰老靶点,并基于这些靶点及其介导的衰老相关生物过程筛选和设计候选药物^[47]。在临床验证阶段,衰老时钟能够用于早期疗效评估和风险判断,从而降低因临床终点观察周期过长而带来的研发风险。然而,衰老时钟并不能完全替代临床终点,其对药物干预的响应可能与对健康寿命的实际改善不完全一致^[48],且衰老时钟难以全面反映衰老导致的组织或器官病变程度。因此,未来开发侧重于“功能性”而非单纯“预测性”的衰老时钟,对于抗衰老药物的研发将具有重要指导意义。

3 AI驱动的抗衰老药物筛选策略

随着高通量测序技术的发展,涵盖基因组、表观组、转录组、蛋白质组及代谢组等的多组学数据为解析复杂的衰老生物学机制提供了多维视角,而人工智能则成为整合并解码这些多元信息的关键手段。通过人工智能技术,研究人员能够捕捉组学特征间的微弱信号及非线性关联,并将复杂的分子信息转化为可量化的“衰老特征”,这一策略显著加速了抗衰老药物的研发进程。目前,AI驱动的抗衰老药物筛选策略主要涵盖AI驱动的药物重定位、虚拟筛选及生成式AI三个方向。其中,AI驱动的药物重定位

通过系统挖掘现有药物对衰老相关信号通路的调控变化,实现多疾病的“老药新用”;虚拟筛选依托计算建模与机器学习方法,在大规模化合物中高效预测并识别潜在抗衰老分子;而生成式AI则突破传统筛选范式,基于衰老生物学特征直接设计并优化具有特定功能的新型分子结构(图2)。下文将围绕此三类技术的基本原理及其在抗衰老药物发现中的应用进展进行系统综述。

3.1 AI驱动的药物重定位

药物重定位是一种将现有药物应用于新适应证的策略,相较于传统药物研发,其具有研发周期短、成本低、风险小等优势,从而能够加速药物开发并提升临床转化潜力。迄今为止,已有多例成功案例:如西地那非最初用于心绞痛治疗,后被应用于勃起功能障碍^[49];沙利度胺最初用于妊娠期恶心呕吐,后成功用于多发性骨髓瘤及麻风反应^[50];阿司匹林最初作为解热镇痛药,后显示出在癌症预防和辅助治疗中的潜力^[51]。这些实例说明,一些药物具有跨适应证的应用可能性。近年来,传统的基于基因表达谱的药物重定位手段,如连接映射数据库(connectivity map, CMAP),其收录了1 300余种化合物处理不同细胞系后的表达谱,可以通过比较疾病状态与药物处理后的基因表达变化预测潜在的重定位药物^[52]。An等^[53]使用CMAP数据库,通过输入年老及年轻人骨骸肌差异基因,筛选出冬凌草甲素作为抗衰老候选化合物。功能实验结果表明,冬凌草甲素可使酵母寿命延长48.9%,并显著延长自然衰老小鼠的平均寿命(约21.6%)。机制研究显示,该化合物可能通过激活Akt信号通路,上调其下游p-FOXO1与p21蛋白表达,从而延缓细胞衰老进程。此外,利用CMAP筛选出的来曲唑与伊立替康联合使用,可改善阿尔茨海默病(AD)小鼠的认知功能并缓解病理特征^[54]。

与此同时,人工智能技术的引入也为药物重定位提供了新的可能性。Zhu等^[55]提出了一种基于深度学习的药效预测系统(deep learning-based efficacy prediction system, DLEPS),为缺乏明确靶点的疾病药物预测开辟了新路径。DLEPS模型利用深度神经网络将小分子的化学结构特征与LINCS L1000数据库中的转录组数据信息进行关联,实现了对候选药物诱导基因表达变化的高精度预测($r=0.74$)。研究显示,利用DLEPS系统在肥胖、尿酸及非酒精性脂肪性肝炎中成功识别并实验验证了紫苏烯、竹节

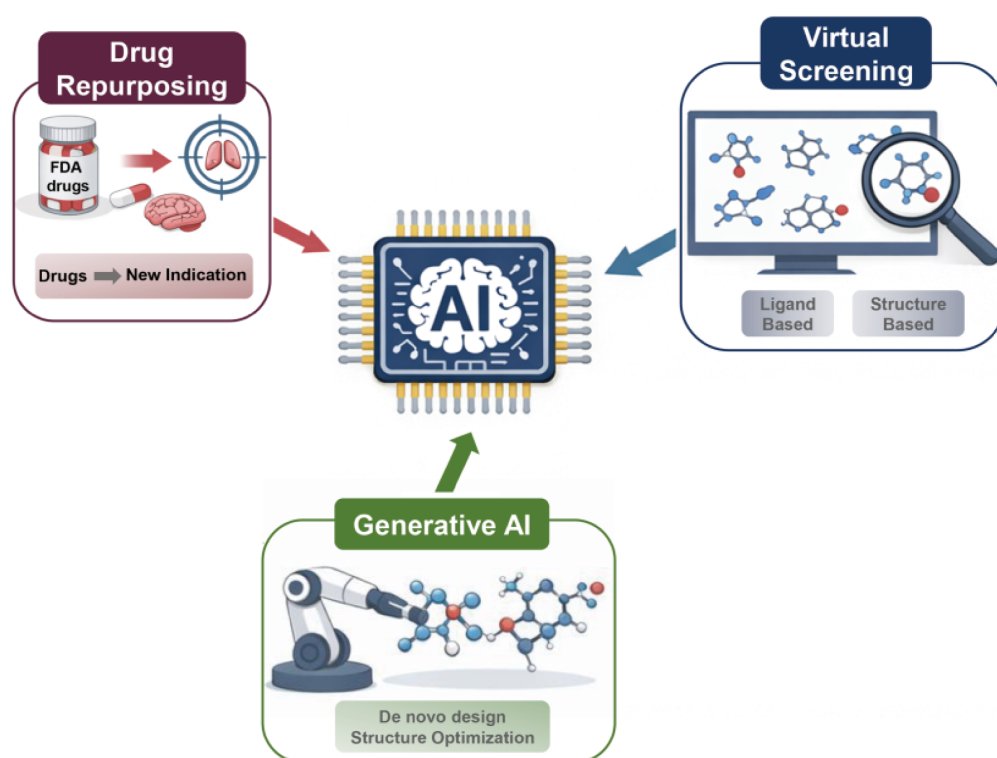


图2 人工智能驱动的抗衰老药物筛选途径

人工智能在抗衰老药物开发中的三种应用模式:药物重定位、虚拟筛选以及生成式AI。

Figure 2 AI-driven strategies for anti-aging drug discovery

Application paradigms of artificial intelligence in anti-aging drug development: drug repurposing, virtual screening, and generative AI.

参皂苷IV以及曲美替尼等新型候选药物的药效,证明该系统在药物重定位中的潜在预测能力。更重要的是,DLEPS系统还鉴定出铁冬青酸,这是一类来源于冬青科植物的五环三萜类天然产物。功能研究表明,铁冬青酸干预可显著延长酵母及老年小鼠的寿命,降低细胞衰老相关的 β -gal染色水平,并改善小鼠抓力及物体识别能力^[56]。此外,Wei等^[57]构建了DrugReAlign框架,该框架利用大语言模型(large language model,LLM)学习大量药物与靶点关键信息,例如靶点蛋白名称、序列、来源、药物与蛋白质结合口袋信息等,从而预测可能与目标蛋白相互作用的潜在药物,并通过分子对接技术验证预测结果的准确性。研究结果显示,DrugReAlign在药物重定位中的预测性能优于传统深度学习模型(如TransformerCPI2.0)。此外,研究团队以PARP1为蛋白靶标,利用基于GPT-4的DrugReAlign框架预测出的重定位候选药物——米喹妥林和达沙替尼,两者在分子对接和动力学模拟实验中均表现出较高的结

合能力。这一实例进一步证实了自然语言模型在药物重定位任务中的高效性。已有研究表明,基于AI设计的候选分子在临床I期试验中的成功率可达80%~90%,显示出其在药物发现中的巨大潜力^[58]。此外,基于AI的特征预测系统亦可结合天然产物化合物库,筛选潜在药物并预测治疗效果^[59,60]。

3.2 虚拟筛选

虚拟筛选(virtual screening,VS)是一种基于计算机模拟的方法,用于在大规模化合物库中预测潜在活性分子与特定生物靶点的相互作用能力。该技术能够快速缩小候选化合物的范围,从而提高药物发现效率并降低实验成本。虚拟筛选通常包括四个关键步骤:化合物数据库准备、筛选方法选择、候选化合物药代动力学参数分析以及生物学实验验证^[61]。根据原理不同,虚拟筛选可分为基于配体的虚拟筛选和基于结构的虚拟筛选。基于配体的虚拟筛选认为具有相似结构和化学特性的化合物可能具有相似生物活性,例如具有相同功能基团、相似化学

骨架或三维构象的化合物,可通过药效团模型、定量构效关系或结构相似性分析,预测化合物潜在活性^[62]。而基于结构的虚拟筛选则在新型化合物发现中具有关键作用,其依赖靶蛋白的三维结构信息,通过分子对接、分子动力学模拟及自由能计算等方法评估化合物与靶点的结合模式^[63]。当药物靶点及晶体结构确定后,基于结构的虚拟筛选可为新药设计提供重要的理论依据。值得注意的是,当同时掌握配体-蛋白质复合物结构信息及活性化合物相似性数据时,将两种方法结合使用能够进一步提高筛选结果的可靠性与准确性^[64]。

目前,虚拟筛选已在抗衰老及相关疾病药物研究中得到广泛应用。以具体实例来看,Hernández-Silva等^[65]将基于配体与基于受体的虚拟筛选方法相结合,从DrugBank数据库中筛选出类似白藜芦醇的多酚类化合物,并在斑马鱼模型中评估其抗衰老效果。研究结果显示,8种白藜芦醇衍生物在化学结构上与白藜芦醇高度相似,并与端粒酶逆转录酶(telomerase reverse transcriptase, TERT)具有高亲和力。其中,樱花素显著延长端粒长度并延长衰老斑马鱼寿命,而芹菜素、异黄酮及橙皮素则显著降低衰老斑马鱼体内中性粒细胞数量及活性氧水平,提示其具有潜在的抗炎和抗氧化作用。此外,Wong等^[66]利用已知抗衰老药物(senolytics)结构与活性数据训练图神经网络(graph neural network, GNN)模型,并基于该模型对超过80万个化合物进行活性预测,成功筛选出一批具有潜在senolytics活性的新分子。后续实验显示,这些候选分子在选择性和活性方面均优于传统senolytics药物。

在神经退行性疾病药物研究方面,Bajda等^[67]以胆碱酯酶为靶点,利用基于结构的虚拟筛选方法从非咪唑类H3受体配体库中筛选潜在抗阿尔茨海默病化合物。结果显示,26个候选化合物对乙酰胆碱酯酶和丁酰胆碱酯酶均具有抑制活性,其中衍生物5和17在胆碱酯酶抑制作用以及与H3受体结合之间表现出良好的平衡,显示出作为多靶点先导化合物的潜力。此外,Daidone等^[68]通过整合药效团模型和分子对接策略,从ZINC数据库筛选出15个候选化合物以评估其针对帕金森病(PD)的潜在疗效。结果显示,其中两种化合物能够结合人多巴脱羧酶(dopa decarboxylase, DDC)的活性位点,其中最有效药物的抑制常数(Ki)为500 nmol/L,可作为新型DDC抑制

剂的先导化合物,并为PD药物开发提供了理论基础。

3.3 生成式人工智能

随着人工智能算法与计算能力的发展,基于深度学习的生成式模型逐步突破传统虚拟筛选的局限,成为药物设计的新策略。以生成式人工智能(generative AI)为核心的药物发现策略依赖深度生成模型(deep generative models, DGMs)的构建,在学习大量分子结构与生物学数据的基础上,设计全新的分子结构并识别潜在疾病相关靶点,实现药物研发从既有化合物空间“存量优化”向全新化学空间“增量探索”的跨越,从而显著加速新药研发的早期阶段^[69]。值得关注的是,生成式预训练变换模型(generative pre-trained transformer, GPT)已成为“生成化学”的重要组成部分,其通过大规模预训练与条件生成策略^[70],能够直接生成具有特定理化性质或生物学功能的小分子结构,有力推动了*de novo*分子药物设计的发展。

在多种深度生成模型中,变分自编码器(variational autoencoders, VAEs)和生成对抗网络(generative adversarial networks, GANs)是最具代表性的两类方法。VAEs模型通过编码器将分子结构映射至连续的潜在空间,再由解码器将潜在向量还原为具体分子结构,可生成结构相似且性质优化的新分子^[71]。GANs模型则通过生成器与判别器之间的对抗博弈,不断提升生成分子与真实分子分布的一致性,从而生成符合类药特征的新分子^[72]。此外,扩散模型以及Transformer架构等方法也被广泛应用于分子生成任务中。这些模型可基于简化分子线性输入规范(simplified molecular input line entry system, SMILES)或分子图结构进行编码与解码^[73]。具体而言,基于Transformer架构的生成模型依托自注意力机制,能够在序列层面对分子表示进行全局建模。通过将SMILES表达式视为一种“化学语言”,模型在学习分子序列的条件概率分布过程中,不仅能够捕捉原子之间的局部连接关系,还能够建模长程序列中的拓扑依赖和隐含的化学规则^[74]。相比传统循环神经网络,Transformer在并行计算能力与长程依赖建模方面具有显著优势,使其能够在高维化学空间中高效采样,生成结构语法合法且具有一定新颖性的候选分子^[75]。然而,需要指出的是,模型生成分子的化学合理性本质上来源于训练数据分布的统计约束,而非显式嵌入的化学规则。另一方面,扩散模型通过构建正向加噪与反向去噪

的马尔可夫过程,在连续或离散空间中逐步逼近真实分子分布。在分子生成任务中,扩散模型通常作用于分子图结构或三维原子坐标,通过学习数据分布的梯度,在逆扩散过程中逐步重构原子类型、键连接关系或空间构象^[76,77]。这种基于概率分布建模的去噪机制,使模型能够从随机噪声中生成符合物理与化学统计特征的结构表示,从而在理论上突破传统基于模板或已知化合物库的限制,实现对更广阔化学空间的深度探索。尤其在三维构象生成和结构约束建模方面,扩散模型展现出较强的表达能力与采样稳定性。通过这些模型,生成式AI有效降低了分子设计的复杂性,并在提升分子生成准确性、多样性及可控性方面表现出显著优势,为实现*de novo*药物发现提供了关键技术支撑。

生成式人工智能在抗衰老相关疾病药物发现中也已得到应用,其中INS018_055的发现可视为生成式AI应用的里程碑。特发性肺纤维化是一种不可逆的间质性肺疾病,主要发生于60岁以上人群,提示衰老是其关键诱发因素。2025年,Ren等^[78]利用人工智能生物靶点发现平台PandaOmics,通过整合多组学数据识别出TNIK(Traf2- and Nck-interacting kinase)为驱动特发性肺纤维化及多条衰老相关通路的核心基因。随后,研究团队基于GANs模型的生成化学平台Chemistry42设计并合成了针对TNIK激酶结构域的小分子抑制剂,最终筛选出候选药物INS018_055,其在体内实验中可显著降低肺纤维化程度,并表现出抗炎活性。在包含78名健康受试者的I期临床试验中,该药物也显示了良好的安全性及药代动力学特征,为生成式AI驱动的新药开发提供了成功案例。此外,Discoidin结构域受体1(discoidin domain receptor 1,DDR1)是一种促炎受体酪氨酸激酶,参与纤维化的病理过程。Zhavoronkov等^[79]开发了生成张量强化学习(generative tensorial reinforcement learning, GENTRL)方法,在不到两个月的时间内成功设计并合成了两种DDR1抑制剂。这些化合物表现出高靶点亲和力及良好的药代动力学特性,展示了生成式AI在快速先导化合物发现及优化中的潜力。

4 AI 驱动的抗衰老及相关疾病药物实例

4.1 抗衰老药物发现

细胞衰老是一种由多种内源性和外源性应激

因素诱导的稳定性细胞周期停滞状态,在机体衰老过程及多种疾病的发生发展中发挥关键作用。因此,靶向清除衰老细胞被认为是延缓衰老和干预衰老相关疾病的潜在有效策略,能选择性清除衰老细胞的小分子化合物也被统称为衰老细胞清除剂(senolytics)。例如研究人员发现经典的衰老细胞清除剂有槲皮素、达沙替尼^[80,81]和ABT-263^[82]。此外,也存在通过显著抑制SASP,但在不清除细胞的前提下延缓细胞衰老进程的衰老表型调节剂(senomorphics),如二甲双胍^[83,84]、雷帕霉素^[85]、小檗碱^[86]、表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin gallate, EGCG)^[87]等。2023年,Smer-Barreto等^[88]整合多个公共药物数据库,构建并训练机器学习模型,筛选出21种抗衰老潜在药物。其中,研究者基于已发表文献及药物数据,构建了一个包含约2 500种化合物的数据集用于模型训练(其中58种已知抗衰老药物为正样本,其余作为负样本)。随后,研究团队使用RDKit工具提取每种化合物的200个物理化学描述符(physicochemical descriptors),将化学结构转化为特征向量。通过训练多种二分类机器学习模型,如随机森林(random forest)、支持向量机(support vector machine)和极限梯度提升(XGBoost),最终选择XGBoost模型在包含4 340种化合物的数据集中为每个化合物预测打分,并筛选出21种具有高预测概率(预测有效率 $P>44\%$)的候选分子。其中,银杏双黄酮(ginkgetin)、杠柳毒苷(periplocin)和夹竹桃苷(oleandrin)在体外实验中被证实能够有效清除癌基因诱导以及化疗诱导的细胞衰老模型中的衰老细胞^[88]。此外,Wong等^[66]利用图神经网络(graph neural networks, GNNs)构建模型,对超过80万种小分子化合物的潜在抗衰老活性进行了系统预测。通过分子对接模拟及时间分辨荧光能量转移实验证实,部分候选化合物可通过抑制细胞凋亡调控蛋白Bcl-2选择性清除衰老细胞。值得注意的是,这些新型化合物在选择性和药物化学性质方面均优于已知清除衰老细胞的药物ABT-737和ABT-263,显示出较高的临床转化潜力。因此,下文将围绕这几种化合物的抗衰老活性及其抗衰老理机制进行进一步讨论。

银杏双黄酮是一种由两个黄酮结构单元通过碳-碳键连接而成的双黄酮类天然化合物,近年来被认为具有较强的抗衰老与抗炎活性。分子机制表

明,银杏双黄酮可直接靶向结合干扰素基因刺激因子(stimulator of interferon genes, STING)蛋白的羧基末端结构域,从而抑制cGAS-STING信号通路的异常激活。该通路被认为是衰老细胞中驱动慢性炎症反应及SASP形成的重要分子机制之一。因此,银杏双黄酮通过阻断cGAS-STING介导的炎症信号转导,有助于缓解衰老相关的慢性炎症状态^[89]。此外,银杏双黄酮在心血管系统中亦表现出显著的保护作用,其可通过下调心肌细胞中基质金属蛋白酶MMP2与MMP9的表达水平,降低心肌组织氧化应激反应,从而在小鼠模型中有效改善心肌梗死相关病理表型^[90]。进一步研究发现,作为银杏叶提取物中的一类双黄酮混合物,银杏双黄酮还可靶向结合Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4),并通过抑制NF- κ B/NLRP3信号通路,显著减少IL-1 β 、IL-6及TNF- α 等促炎因子的释放,进而减轻小鼠下丘脑组织的衰老进程及神经炎症反应^[91]。

杠柳毒苷是一种来源于萝藦科植物的甾体强心苷类天然产物,其经典药理作用主要通过靶向Na⁺/K⁺-ATPase离子泵实现。通过抑制Na⁺/K⁺-ATPase活性,杠柳毒苷可导致细胞内Na⁺浓度升高,进而通过Na⁺/Ca²⁺交换机制增加Ca²⁺内流,从而增强心肌收缩力。然而,近年来研究显示,老年小鼠肾上腺中Na⁺/K⁺-ATPase表达水平下降,并伴随细胞增殖标志物Ki67表达降低。杠柳毒苷干预能够上调这两种指标的表达,促进老年小鼠肾上腺细胞再生,提示其对衰老相关腺体功能障碍具有潜在缓解作用。分子机制研究表明,该化合物可通过激活SRC信号通路促进肾上腺细胞增殖及脂质堆积,从而改善衰老相关的组织功能退化^[92]。此外,在体外实验中,杠柳毒苷对人胚肺成纤维细胞(human fetal lung fibroblasts)IMR90表现出显著的选择性衰老细胞清除效果,其对衰老IMR90的半数抑制浓度(IC50)为46.4 nmol/L,而对正常IMR90的IC50为267 nmol/L,这表明杠柳毒苷可选择性作用于衰老细胞^[93]。同时,杠柳毒苷可激活AMPK/mTOR信号通路,抑制下游p70 S6激酶(p70 S6K)活性,从而诱导衰老细胞凋亡^[94]。与杠柳毒苷相似,夹竹桃苷亦通过靶向抑制Na⁺/K⁺-ATPase活性,增加细胞Na⁺浓度,并通过Na⁺/Ca²⁺交换机制增强心肌收缩力。此外,已有研究表明,夹竹桃苷对肿瘤细胞具有选择性的细胞毒性,其主要通过诱导肿瘤细胞凋亡发挥抗肿瘤作

用^[95,96]。上述结果提示,杠柳毒苷和夹竹桃苷可能通过多通路协同调控衰老细胞增殖及凋亡,在衰老相关适应证治疗中具有潜在应用价值,但具体疗效及安全性仍需更多体内外实验验证。

ABT-737是一种经典的Bcl-2家族蛋白抑制剂,通过结合Bcl-2与Bcl-xL蛋白,阻断促凋亡分子与其结合,从而诱导细胞凋亡。研究显示,ABT-737干预可降低衰老相关基因表达水平,包括p53、p21及SASP相关基因,同时通过上调caspase-3表达促进衰老细胞凋亡,并显著减少 γ H2AX阳性细胞数量^[82,97]。实验表明,ABT-737通过选择性清除衰老细胞,可促进肝细胞再生、改善皮肤老化,并抑制肿瘤细胞增殖^[98-100]。与之类似,ABT-263亦为Bcl-2家族蛋白抑制剂,其主要通过清除衰老细胞发挥作用。在衰老相关适应证中,ABT-263可改善皮肤老化、减缓肾脏纤维化进程,并恢复衰老造血干细胞的分化潜能^[101-103]。在此基础上,Wong等^[66]通过图神经网络模型筛选得到的潜在抗衰老候选化合物中,BRD-K56819078表现出较为突出的清除衰老细胞能力。与经典的Bcl-2家族抑制剂ABT-737和ABT-263相比,BRD-K56819078同样能够有效结合Bcl-2蛋白,但在清除衰老细胞方面显示出更强的效力。体内实验结果显示,给予年老小鼠25 mg/kg的BRD-K56819078干预,可显著降低肾脏组织中衰老相关 β -gal染色水平,并下调p21和p16等细胞周期抑制因子的表达。上述研究表明,Bcl-2家族蛋白抑制剂通过靶向衰老细胞的凋亡途径,为衰老干预及相关疾病治疗提供了有效策略。

4.2 抗衰老相关疾病药物发现

AD是一种典型的衰老相关神经退行性疾病,其发病风险随年龄显著升高,并与衰老相关的神经元损伤、异常蛋白质沉积及认知功能下降密切相关^[104]。Sun等^[105]基于深度学习构建了“通路转录组驱动的药效预测系统”(pathway and transcriptome-driven drug efficacy predictor, PTD-DEP),用于系统性筛选减缓衰老及治疗AD的候选化合物。筛选结果显示,褪黑素可能作为治疗AD的潜在药物。实验结果表明,褪黑素能够显著改善疾病小鼠的认知障碍,并延缓间充质干细胞的衰老。机制研究显示,褪黑素通过靶向组蛋白乙酰转移酶P300,激活BMAL1转录,从而调控细胞衰老及炎性介质分泌相关通路。此外,已有多种机器学习和深度学习方法被应用于

β -分泌酶(β -secretase, BACE1)抑制剂的设计与筛选。 β -分泌酶能够切割淀粉样前体蛋白,生成 β -淀粉样蛋白,这是AD的重要病理特征。近年来,图卷积神经网络、QSAR分类模型以及生成对抗网络等方法已被成功应用于 β -分泌酶抑制剂的配体活性和亲和力预测^[106-108],为AD潜在治疗化合物筛选与设计提供了有力的计算工具。

骨质疏松症是一种以骨密度下降、骨微结构损坏、骨脆性增加及易骨折为特征的全身性骨代谢疾病^[109]。目前,基于DLEPS系统已鉴定出多种用于治疗骨质疏松或改善骨密度的候选药物。Wang等^[110]利用DLEPS系统筛选发现,双氢青蒿素能够维持骨髓间充质干细胞的干性,并显著恢复骨质疏松小鼠股骨小梁结构及骨密度。机制研究表明,双氢青蒿素通过激活组蛋白乙酰转移酶GCN5,促进组蛋白H3赖氨酸9位点(H3K9)的乙酰化,从而改善小鼠骨质疏松表型。Lu等^[111]通过DLEPS系统筛选发现,华蟾毒它灵能够显著缓解小鼠骨密度损失,并通过激活BMPs/SMAD与Wnt/ β -catenin信号通路促进小鼠成骨细胞分化。Zeng等^[112]发现阿塔鲁伦能够促进成骨分化相关基因表达,并有效逆转骨质疏松小鼠的骨流失。

5 挑战与展望

尽管多组学数据与人工智能技术在抗衰老药物发现中展现出巨大潜力,但仍存在一些挑战。首先,数据批次效应明显。不同实验室或测序平台产生的数据具有显著异质性,即便进行校正,衰老基因表达谱的变化仍可能被技术噪声掩盖,缺乏标准化的数据也导致模型缺乏普适性,从而限制早期衰老标志物的发现及潜在药物的预测^[113]。其次,预测精度不足。传统虚拟筛选过度依赖结合亲和力,往往难以兼顾吸收、分布、代谢、排泄和毒性(ADMET,药代动力学参数)、溶解度、通透性及安全性等关键指标。同时,由于打分函数的局限性,分子对接存在较高的假阳性率,其结果高度依赖后续实验验证^[114]。虽然生成式AI极大地拓宽了候选分子的搜索范围,但所生成的结构在合成可行性和生物活性方面仍存在不确定性^[115]。再次,模型可解释性不足。深度学习模型虽然能够预测潜在有效药物,但难以明确其生物学机制,同时,衰老具有多维度系统性特征且个体衰老轨迹差异巨大,导致干预手段具有多靶点

复杂性,这些因素共同限制了衰老相关机制研究及靶点发现的进展^[116]。然后,跨物种转化仍具挑战。许多在小鼠中显示延寿效应的化合物(如白藜芦醇等)在人类试验中效果有限^[117]。最后,数据隐私与知情同意体系不完善。预测模型通常依赖大规模患者组学和临床数据进行训练,而这些数据的收集、存储和使用若缺乏充分的知情同意与安全保护可能侵犯个人隐私权^[118]。未来AI与多组学平台亟需整合人类原代细胞、类器官及真实世界数据,以提高预测结果的临床可转化性。

6 结论

综上,随着多组学数据和人工智能技术的发展,抗衰老药物发现进入了新的研究范式。基于基因组、转录组、蛋白质组及代谢组等多组学数据,研究者能够系统解析衰老相关分子网络、关键调控通路及潜在药物靶点,为衰老干预提供坚实的信息基础。与此同时,深度学习与生成式模型的应用,使得高通量筛选潜在抗衰老分子、优化药物结构及预测多靶点作用成为可能。现有研究表明,AI驱动的虚拟筛选与分子生成不仅能够复现已知抗衰老药物,还可提出结构相似且功能等效的新分子,实现对衰老相关信号通路的系统调控。未来,AI与多组学的深度整合有望在以下方面推动抗衰老药物发现:

一、应用虚拟细胞技术构建细胞衰老的动态动力学模型,这不仅可以压缩传统体外实验和动物模型的时间成本,还能预测药物在复杂细胞网络中的毒性与潜在副作用,从而加速高通量抗衰老药物的筛选进程。

二、全面解码衰老过程中DNA甲基化、RNA转录组、蛋白质组、染色质可及性及代谢组的协同变化信息。通过标准化且大规模的数据融合,构建高精度的多组学衰老时钟。这不仅能提供更稳健的生物标志物用于早期风险预测,还能揭示衰老的系统性失调机制。

三、结合生成式AI及蛋白质结构预测技术,模拟药物分子与衰老相关靶点的结合模式,从而实现抗衰老药物的精准筛选,简化临床前验证流程,并提高成药率。

四、将衰老时钟和可穿戴设备采集的生理参数以及医学影像等多模态数据深度融合,实现老龄化社会中高精度的个性化干预。

总体而言, AI与多组学技术的协同应用, 不仅为抗衰老药物发现提供了高通量、系统化工具, 也为衰老干预策略的精准化奠定了基础。

参考文献

- [1] Scott AJ, Ellison M, Sinclair DA. The economic value of targeting aging. *Nat Aging*, 2021, 1: 616–23.
- [2] Pagiatakis C, Musolino E, Gornati R, et al. Epigenetics of aging and disease: A brief overview. *Aging Clin Exp Res*, 2021, 33: 737–45.
- [3] Han JD. An aging program at the systems level? *Birth Defects Res C Embryo Today*, 2012, 96: 206–11.
- [4] Cai Y, Song W, Li J, et al. The landscape of aging. *Sci China Life Sci*, 2022, 65: 2354–454.
- [5] Kroemer G, Maier AB, Cuervo AM, et al. From geroscience to precision geromedicine: Understanding and managing aging. *Cell*, 2025, 188: 2043–62.
- [6] Reddy AS, Zhang S. Polypharmacology: Drug discovery for the future. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2013, 6: 41–7.
- [7] Dimasi JA, Grabowski HG, Hansen RW. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *J Health Econ*, 2016, 47: 20–33.
- [8] Wouters OJ, Mckee M, Luyten J. Estimated research and development investment needed to bring a new medicine to market, 2009–2018. *JAMA*, 2020, 323: 844–53.
- [9] Cummings SR, Kritchevsky SB. Endpoints for geroscience clinical trials: Health outcomes, biomarkers, and biologic age. *Geroscience*, 2022, 44: 2925–31.
- [10] Ji Q, Jiang X, Wang M, et al. Multimodal omics approaches to aging and age-related diseases. *Phenomics*, 2024, 4: 56–71.
- [11] Luo Y, Liu XY, Yang K, et al. Toward unified AI drug discovery with multimodal knowledge. *Health Data Sci*, 2024, 4: 0113.
- [12] Quan X, Cai W, Xi C, et al. AIMedGraph: A comprehensive multi-relational knowledge graph for precision medicine. *Database (Oxford)*, 2023, 2023: baad006.
- [13] Mottaqi M, Zhang P, Xie L. Integrating explainable artificial intelligence with multiomics systems biology and electronic health record data mining for personalized drug repurposing in Alzheimer's disease. *Brief Bioinform*, 2025, 26: bbaf623.
- [14] Lou P, Fang A, Zhao W, et al. Potential target discovery and drug repurposing for coronaviruses: Study involving a knowledge graph-based approach. *J Med Internet Res*, 2023, 25: e45225.
- [15] Alshahrani M, Almansour A, Alkhalidi A, et al. Combining biomedical knowledge graphs and text to improve predictions for drug-target interactions and drug-indications. *PeerJ*, 2022, 10: e13061.
- [16] Basilicata MG, Sommella E, Scisciola L, et al. Multi-omics strategies to decode the molecular landscape of cellular senescence. *Ageing Res Rev*, 2025, 111: 102824.
- [17] Yasen A, Aini A, Wang H, et al. Progress and applications of single-cell sequencing techniques. *Infect Genet Evol*, 2020, 80: 104198.
- [18] Bayer PE, Gill M, Danilevicz MF, et al. Producing high-quality single nucleotide polymorphism data for genome-wide association studies. *Methods Mol Biol*, 2022, 2481: 153–9.
- [19] Visscher PM, Brown MA, McCarthy MI, et al. Five years of GWAS discovery. *Am J Hum Genet*, 2012, 90: 7–24.
- [20] Willcox BJ, Donlon TA, He Q, et al. FOXO3A genotype is strongly associated with human longevity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105: 13987–92.
- [21] Cheng C, Chen W, Jin H, et al. A review of single-cell RNA-seq annotation, integration, and cell-cell communication. *Cells*, 2023, 12: 1970.
- [22] Wang Y, Liu B, Zhao G, et al. Spatial transcriptomics: Technologies, applications and experimental considerations. *Genomics*, 2023, 115: 110671.
- [23] Tabula Muris Consortium. A single-cell transcriptomic atlas characterizes ageing tissues in the mouse. *Nature*, 2020, 583: 590–5.
- [24] Hugo RLE, Birrell GW. Proteomics of anopheles vectors of malaria. *Trends Parasitol*, 2018, 34: 961–81.
- [25] Li W, Shao C, Zhou H, et al. Multi-omics research strategies in ischemic stroke: A multidimensional perspective. *Ageing Res Rev*, 2022, 81: 101730.
- [26] Lehallier B, Gate D, Schaum N, et al. Undulating changes in human plasma proteome profiles across the lifespan. *Nat Med*, 2019, 25: 1843–50.
- [27] Basisty N, Kale A, Jeon OH, et al. A proteomic atlas of senescence-associated secretomes for aging biomarker development. *PLoS Biol*, 2020, 18: e3000599.
- [28] Wang KC, Chang HY. Epigenomics: Technologies and applications. *Circ Res*, 2018, 122: 1191–9.
- [29] Ohishi H, Au Yeung WK. Recent advances in methodologies of epigenomics. *Epigenomics*, 2026, 18: 117–35.
- [30] Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biol*, 2013, 14: R115.

- [31] Yang QJ, Zhao JR, Hao J, et al. Serum and urine metabolomics study reveals a distinct diagnostic model for cancer cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2018, 9: 71–85.
- [32] An Y, Wang Q, Qiao P, et al. Unveiling the anti-aging potential of 3HB: Lifespan extension and cellular senescence delay. *Nutrients*, 2025, 17: 1647.
- [33] Clement J, Wong M, Poljak A, et al. The plasma NAD⁺ metabolome is dysregulated in “normal” aging. *Rejuvenation Res*, 2019, 22: 121–30.
- [34] Bocklandt S, Lin W, Sehl ME, et al. Epigenetic predictor of age. *PLoS One*, 2011, 6: e14821.
- [35] Menni C, Kastenmüller G, Petersen AK, et al. Metabolomic markers reveal novel pathways of ageing and early development in human populations. *Int J Epidemiol*, 2013, 42: 1111–9.
- [36] Peters MJ, Joehanes R, Pilling LC, et al. The transcriptional landscape of age in human peripheral blood. *Nat Commun*, 2015, 6: 8570.
- [37] Tanaka T, Biancotto A, Moaddel R, et al. Plasma proteomic signature of age in healthy humans. *Aging Cell*, 2018, 17: e12799.
- [38] Mamoshina P, Volosnikova M, Ozerov IV, et al. Machine learning on human muscle transcriptomic data for biomarker discovery and tissue-specific drug target identification. *Front Genet*, 2018, 9: 242.
- [39] 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.
- [40] Levine ME, Lu AT, Quach A, et al. An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan. *Aging (Albany NY)*, 2018, 10: 573–91.
- [41] Lu AT, Quach A, Wilson JG, et al. DNA methylation GrimAge strongly predicts lifespan and healthspan. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11: 303–27.
- [42] Oh HS, Rutledge J, Nachun D, et al. Organ aging signatures in the plasma proteome track health and disease. *Nature*, 2023, 624: 164–72.
- [43] Lu AT, Fei Z, Haghani A, et al. Universal DNA methylation age across mammalian tissues. *Nat Aging*, 2023, 3: 1144–66.
- [44] Li W, Zhang Z, Kumar S, et al. Single-cell immune aging clocks reveal inter-individual heterogeneity during infection and vaccination. *Nat Aging*, 2025, 5: 607–21.
- [45] Chen Q, Dwaraka VB, Carreras-Gallo N, et al. OMICmAge: An integrative multi-omics approach to quantify biological age with electronic medical records. *bioRxiv*, 2023. doi: 10.1101/2023.10.16.562114.
- [46] Ying K, Liu H, Tarkhov AE, et al. Causality-enriched epigenetic age uncouples damage and adaptation. *Nat Aging*, 2024, 4: 231–46.
- [47] Chen J, Leung GHD, Leung H, et al. From clock to clock: Therapeutic target discovery for aging and age-related diseases. *Ageing Res Rev*, 2025, 112: 102871.
- [48] Kriukov D, Efimov E, Gelfand MS, et al. Do we actually need aging clocks? *NPJ Aging*, 2025, 12: 15.
- [49] Liu Z, Fang H, Reagan K, et al. In silico drug repositioning: What we need to know. *Drug Discov Today*, 2013, 18: 110–5.
- [50] Jourdan JP, Bureau R, Rochais C, et al. Drug repositioning: A brief overview. *J Pharm Pharmacol*, 2020, 72: 1145–51.
- [51] Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF, et al. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: Analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*, 2011, 377: 31–41.
- [52] Lamb J, Crawford ED, Peck D, et al. The Connectivity Map: Using gene-expression signatures to connect small molecules, genes, and disease. *Science*, 2006, 313: 1929–35.
- [53] An Y, Zhu J, Wang X, et al. Oridonin delays aging through the AKT signaling pathway. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 888247.
- [54] Li Y, Pereda Serras C, Blumenfeld J, et al. Cell-type-directed network-correcting combination therapy for Alzheimer’s disease. *Cell*, 2025, 188: 5516–34.e18.
- [55] Zhu J, Wang J, Wang X, et al. Prediction of drug efficacy from transcriptional profiles with deep learning. *Nat Biotechnol*, 2021, 39: 1444–52.
- [56] Zhu J, An Y, Wang X, et al. The natural product rotundic acid treats both aging and obesity by inhibiting PTP1B. *Life Med*, 2022, 1: 372–86.
- [57] Wei J, Zhuo L, Fu X, et al. DrugReAlign: A multisource prompt framework for drug repurposing based on large language models. *BMC Biol*, 2024, 22: 226.
- [58] Kp Jayatunga M, Ayers M, Bruens L, et al. How successful are AI-discovered drugs in clinical trials? A first analysis and emerging lessons. *Drug Discov Today*, 2024, 29: 104009.
- [59] Qi X, Zhao L, Tian C, et al. Predicting transcriptional responses to novel chemical perturbations using deep generative model for drug discovery. *Nat Commun*, 2024, 15: 9256.
- [60] Tong X, Qu N, Kong X, et al. Deep representation learning of chemical-induced transcriptional profile for

- phenotype-based drug discovery. *Nat Commun*, 2024, 15: 5378.
- [61] Li Q, Ma Z, Qin S, et al. Virtual screening-based drug development for the treatment of nervous system diseases. *Curr Neuropharmacol*, 2023, 21: 2447–64.
- [62] Yan X, Liao C, Liu Z, et al. Chemical structure similarity search for ligand-based virtual screening: Methods and computational resources. *Curr Drug Targets*, 2016, 17: 1580–5.
- [63] Ferreira LG, Dos Santos RN, Oliva G, et al. Molecular docking and structure-based drug design strategies. *Molecules*, 2015, 20: 13384–421.
- [64] Sepehri B, Ghavami R. The identification of new ATAD2 bromodomain inhibitors: The application of combined ligand and structure-based virtual screening. *SAR QSAR Environ Res*, 2017, 28: 957–71.
- [65] Hernández-Silva D, Cabello C, Cayuela ML, et al. Synergizing virtual screening and zebrafish models to identify resveratrol-derived antiaging polyphenols. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2025, 18: 1630.
- [66] Wong F, Omori S, Donghia NM, et al. Discovering small-molecule senolytics with deep neural networks. *Nat Aging*, 2023, 3: 734–50.
- [67] Bajda M, Łazewska D, Godyń J, et al. Search for new multi-target compounds against Alzheimer's disease among histamine H3 receptor ligands. *Eur J Med Chem*, 2020, 185: 111785.
- [68] Daidone F, Montioli R, Paiardini A, et al. Identification by virtual screening and in vitro testing of human DOPA decarboxylase inhibitors. *PLoS One*, 2012, 7: e31610.
- [69] Cerchia C, Lavecchia A. New avenues in artificial-intelligence-assisted drug discovery. *Drug Discov Today*, 2023, 28: 103516.
- [70] Gangwal A, Lavecchia A. Unleashing the power of generative AI in drug discovery. *Drug Discov Today*, 2024, 29: 103992.
- [71] Gómez-Bombarelli R, Wei JN, Duvenaud D, et al. Automatic chemical design using a data-driven continuous representation of molecules. *ACS Cent Sci*, 2018, 4: 268–76.
- [72] Méndez-Lucio O, Baillif B, Clevert DA, et al. De novo generation of hit-like molecules from gene expression signatures using artificial intelligence. *Nat Commun*, 2020, 11: 10.
- [73] David L, Thakkar A, Mercado R, et al. Molecular representations in AI-driven drug discovery: A review and practical guide. *J Cheminform*, 2020, 12: 56.
- [74] Zhang Y, Liu C, Liu M, et al. Attention is all you need: Utilizing attention in AI-enabled drug discovery. *Brief Bioinform*, 2023, 25: bbad467.
- [75] Schwaller P, Laino T, Gaudin T, et al. Molecular transformer: A model for uncertainty-calibrated chemical reaction prediction. *ACS Cent Sci*, 2019, 5: 1572–83.
- [76] Khader F, Müller-Franzes G, Tayebi Arasteh S, et al. Denoising diffusion probabilistic models for 3D medical image generation. *Sci Rep*, 2023, 13: 7303.
- [77] Morehead A, Cheng J. Geometry-complete diffusion for 3D molecule generation and optimization. *Commun Chem*, 2024, 7: 150.
- [78] Ren F, Aliper A, Chen J, et al. A small-molecule TNIK inhibitor targets fibrosis in preclinical and clinical models. *Nat Biotechnol*, 2025, 43: 63–75.
- [79] Zhavoronkov A, Ivanenkov YA, Aliper A, et al. Deep learning enables rapid identification of potent DDR1 kinase inhibitors. *Nat Biotechnol*, 2019, 37: 1038–40.
- [80] 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.
- [81] Wissler Gerdes EO, Zhu Y, Tchkonina T, et al. Discovery, development, and future application of senolytics: Theories and predictions. *FEBS J*, 2020, 287: 2418–27.
- [82] 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.
- [83] Moiseeva O, Deschênes-Simard X, ST-Germain E, et al. Metformin inhibits the senescence-associated secretory phenotype by interfering with IKK/NF- κ B activation. *Aging Cell*, 2013, 12: 489–98.
- [84] Fang J, Yang J, Wu X, et al. Metformin alleviates human cellular aging by upregulating the endoplasmic reticulum glutathione peroxidase 7. *Aging Cell*, 2018, 17: e12765.
- [85] Selvarani R, Mohammed S, Richardson A. Effect of rapamycin on aging and age-related diseases-past and future. *Geroscience*, 2021, 43: 1135–58.
- [86] Dang Y, An Y, He J, et al. Berberine ameliorates cellular senescence and extends the lifespan of mice via regulating p16 and cyclin protein expression. *Aging Cell*, 2020, 19: e13060.
- [87] Huang B, Zhong D, Zhu J, et al. Inhibition of histone acetyltransferase GCN5 extends lifespan in both yeast and human cell lines. *Aging Cell*, 2020, 19: e13129.
- [88] Smer-Barreto V, Quintanilla A, Elliott RJR, et al.

- Discovery of senolytics using machine learning. *Nat Commun*, 2023, 14: 3445.
- [89] Liu Y, Ye J, Fan Z, et al. Ginkgetin alleviates inflammation and senescence by targeting STING. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, 12: e2407222.
- [90] Javali PS, Kumar A, Sarkar S, et al. Next-gen senotherapeutics: AI/ML-driven strategies for aging and age-related disorders. *Adv Pharmacol*, 2025, 104: 87–119.
- [91] Meimei C, Fei Z, Wen X, et al. *Taxus chinensis* (Pilg.) Rehder fruit attenuates aging behaviors and neuroinflammation by inhibiting microglia activation via TLR4/NF- κ B/NLRP3 pathway. *J Ethnopharmacol*, 2025, 337: 118943.
- [92] Wang H, Zou Z, Wan L, et al. Periplocin ameliorates mouse age-related meibomian gland dysfunction through up-regulation of Na/K-ATPase via SRC pathway. *Biomed Pharmacother*, 2022, 146: 112487.
- [93] Kim EC, Kim JR. Senotherapeutics: Emerging strategy for healthy aging and age-related disease. *BMB Rep*, 2019, 52: 47–55.
- [94] Xie G, Sun L, Li Y, et al. Periplocin inhibits the growth of pancreatic cancer by inducing apoptosis via AMPK-mTOR signaling. *Cancer Med*, 2021, 10: 325–36.
- [95] Pan L, Zhang Y, Zhao W, et al. The cardiac glycoside oleandrin induces apoptosis in human colon cancer cells via the mitochondrial pathway. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2017, 80: 91–100.
- [96] Huang X, Yan L, Zhao X, et al. Oleandrin promotes apoptosis in an autophagy-dependent manner in gastric cancer. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2025, 30: 26608.
- [97] Birch J, Gil J. Blunting senescence boosts liver regeneration. *Genes Dev*, 2020, 34: 463–4.
- [98] Ritschka B, Knauer-Meyer T, Gonçalves DS, et al. The senotherapeutic drug ABT-737 disrupts aberrant p21 expression to restore liver regeneration in adult mice. *Genes Dev*, 2020, 34: 489–94.
- [99] Yang B, Jiang J, Wu H, et al. Topical BCI-2 inhibitor (ABT-737) attenuates skin photoaging in mice. *Exp Dermatol*, 2024, 33: e15051.
- [100] Hoque MM, Iida Y, Kotani H, et al. Senolysis of gemcitabine-induced senescent human pancreatic cancer cells. *Cancer Rep (Hoboken)*, 2024, 7: e2075.
- [101] Li S, Livingston MJ, Ma Z, et al. Tubular cell senescence promotes maladaptive kidney repair and chronic kidney disease after cisplatin nephrotoxicity. *JCI Insight*, 2023, 8: e166643.
- [102] 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.
- [103] Shvedova M, Thanapaul R, Ha J, et al. Topical ABT-263 treatment reduces aged skin senescence and improves subsequent wound healing. *Aging (Albany NY)*, 2024, 17: 16–32.
- [104] Piehl N, Van Olst L, Ramakrishnan A, et al. Cerebrospinal fluid immune dysregulation during healthy brain aging and cognitive impairment. *Cell*, 2022, 185: 5028–39.e13.
- [105] Sun Y, Liu S, Chen L, et al. AI-driven discovery of dual antiaging and anti-AD therapeutics via PROTAC target deconvolution of a super-enhancer-regulated axis. *Sci Adv*, 2025, 11: eadz9283.
- [106] Barigye SJ, García De La Vega JM, Perez-Castillo Y. Generative adversarial networks (GANs) based synthetic sampling for predictive modeling. *Mol Inform*, 2020, 39: e2000086.
- [107] Ponzoni I, Sebastián-Pérez V, Martínez MJ, et al. QSAR classification models for predicting the activity of inhibitors of beta-secretase (BACE1) associated with Alzheimer's disease. *Sci Rep*, 2019, 9: 9102.
- [108] Miyazaki Y, Ono N, Huang M, et al. Comprehensive exploration of target-specific ligands using a graph convolution neural network. *Mol Inform*, 2020, 39: e1900095.
- [109] Coughlan T, Dockery F. Osteoporosis and fracture risk in older people. *Clin Med (Lond)*, 2014, 14: 187–91.
- [110] Wang R, Wang Y, Niu Y, et al. Deep learning-predicted dihydroartemisinin rescues osteoporosis by maintaining mesenchymal stem cell stemness through activating histone 3 Lys 9 acetylation. *ACS Cent Sci*, 2023, 9: 1927–43.
- [111] Lu DZ, Zeng LJ, Li Y, et al. Cinobufotalin prevents bone loss induced by ovariectomy in mice through the BMPs/SMAD and Wnt/ β -catenin signaling pathways. *Animal Model Exp Med*, 2024, 7: 208–21.
- [112] Zeng L, Gu R, Li W, et al. Ataluren prevented bone loss induced by ovariectomy and aging in mice through the BMP-SMAD signaling pathway. *Biomed Pharmacother*, 2023, 166: 115332.
- [113] Dara S, Dhamecherla S, Jadav SS, et al. Machine learning in drug discovery: A review. *Artif Intell Rev*, 2022, 55: 1947–99.

-
- [114] Lavecchia A, Di Giovanni C. Virtual screening strategies in drug discovery: A critical review. *Curr Med Chem*, 2013, 20: 2839–60.
- [115] Sun Y, Chen L, Jing Z, et al. Generative AI for the design of molecules: Advances and challenges. *J Chem Inf Model*, 2025, 65: 12668–90.
- [116] Sung J. Artificial intelligence in medicine: Ethical, social and legal perspectives. *Ann Acad Med Singap*, 2023, 52: 695–9.
- [117] Pallauf K, Rimbach G, Rupp PM, et al. Resveratrol and lifespan in model organisms. *Curr Med Chem*, 2016, 23: 4639–80.
- [118] Pereira Sáez C. [Ai's use in health care and informed consent]. *Cuad Bioet*, 2025, 36: 117–27.