



中国器官衰老与器官退行性变化的机制研究进展

邹桂昌¹, 熊伟¹, 刘光慧², 李梢³, 张国林⁴, 刘峰⁵, 陈彪⁶, 黎健⁷, 松阳洲⁸, 朱元贵⁹, 孙瑞娟^{9*}, 申勇^{1*}

1. 中国科学技术大学生命科学与医学部, 合肥 230027;
2. 中国科学院动物研究所, 膜生物学国家重点实验室, 北京 100101;
3. 清华大学自动化系, 北京 100084;
4. 中国科学院成都生物研究所, 成都 610041;
5. 中南大学湘雅二医院, 中南大学代谢综合征研究中心, 长沙 410011;
6. 首都医科大学宣武医院, 北京 100053;
7. 国家卫生健康委北京老年医学研究所, 北京医院, 北京 100730;
8. 中山大学生命科学学院, 广州 510275;
9. 国家自然科学基金委员会医学科学部, 北京 100085

* 联系人, E-mail: sunrj@nsfc.gov.cn; yongshen@ustc.edu.cn

2023-01-07 收稿, 2023-03-16 修回, 2023-03-16 接受, 2023-03-17 网络版发表

国家自然科学基金(91649000, 91749000, 91849000, 92149000)资助

摘要 急剧发展的人口老龄化已经成为我国社会发展面临的重大问题,也是今后相当长一段时期中国的基本国情。我国人口老龄化的不断加剧和老年慢性疾病发生率的快速升高,大大促进了我国在衰老与相关重大慢性疾病的发生机制和干预领域的研究。国家自然科学基金委员会自2016年起,通过采取一系列资助措施,使我国在器官衰老与器官退行性变化领域的基础和临床研究均得到快速发展和提升,并取得一系列令人瞩目的成果,达到国际领先水平。本文综述了近年来我国在器官衰老和神经退行性疾病研究领域的进展,包括器官衰老与器官退行性疾病的发生机制、器官衰老与器官退行性疾病的生物标志物和早期预警、衰老与退行性疾病的干预策略等,简要地介绍我国器官衰老研究的新成果、新动态,同时对未来的衰老研究方向和趋势进行展望。

关键词 器官衰老, 器官退行性变化, 慢性疾病, 生物标志物, 早期预警和干预策略, 新模型和新技术

人口老龄化是我国当前面临的重大社会问题。根据2020年第七次全国人口普查结果,我国65岁及以上人口已达1.91亿,占总人口的13.5%,即将进入深度老龄化社会。预计到2030年,我国老年人口将达到4亿,相当于欧洲联盟15国人口总和,占世界全部老年人口的30%(联合国《世界人口老龄化1950~2050》)。人口老龄化带来的突出问题之一就是衰老相关疾病的高发,导致沉重的社会经济和医疗负担,严重影响我国经济和社会的发展。据统计,我国60岁以上老年人中大部分

都处于“带病生存”状态,随着人口老龄化的加剧,我国慢性疾病如糖尿病、心血管疾病、骨质疏松等的患病率也逐步增加^[1,2]。毋庸置疑,我国老年人群正面临着衰老相关疾病的重大威胁,即将出现老年慢病防治的“井喷式”需求。因此,积极应对人口老龄化,提高对衰老相关疾病的防治水平已成为国家战略,是健康中国建设的重要组成部分。

器官衰老(organ aging)是增龄过程中渐进性的器官功能下降,在组织细胞水平表现为生长增殖停滞、

引用格式: 邹桂昌, 熊伟, 刘光慧, 等. 中国器官衰老与器官退行性变化的机制研究进展. 科学通报, 2023, 68: 2594-2605

Zou G C, Xiong W, Liu G H, et al. Progress in the research of organ aging and the related degenerative diseases in China (in Chinese). Chin Sci Bull, 2023, 68: 2594-2605, doi: [10.1360/TB-2023-0023](https://doi.org/10.1360/TB-2023-0023)

特异性分化功能丧失、衰老信号增强；而器官变性(organ degeneration)是指在器官衰老基础上，由遗传和内、外环境因素(如持续精神压力和内外毒素等)诱发向疾病演变的可逆性损伤，表现为细胞内外异常物质囤积、细胞结构和功能异常，可进一步发展为坏死或异常转化，是导致衰老相关疾病的重要病理生理环节。器官衰老引起渐进性功能减退和相关疾病风险蓄积增加，是众多老年慢性病的共同致病基础，而向变性的演变是机体衰老与老年慢性疾病的关键中间环节。器官衰老发生在老年及接近老年阶段的每一个机体，在特定的遗传与环境因素作用下引起器官过早失能，如神经传导功能丧失、血管内皮蜕变减少及管壁硬度增加、肌肉萎缩无力、蛋白与糖脂代谢紊乱、内外分泌激素产生和分泌减少、生殖功能障碍、骨质疏松等组织细胞结构与功能性改变，如无有效干预，将进一步诱发一系列老年慢性常见病，包括心血管疾病、肺部疾病、神经退行性病变、代谢综合征、生殖内分泌病等^[3-5]。因此，防止器官衰老及其向退行性病变的演化是防治衰老相关疾病的关键^[6]。

器官衰老与变性的分子机制复杂，目前主要表现为不同部位的损伤积累和稳态衰减，如染色体损伤、基因突变和表现异常；线粒体损伤、活性氧造成的脂质过氧化产物和脂褐质堆积；高血糖导致的糖尿病以及高级糖基化终产物在多种细胞和组织的蓄积；蛋白质折叠异常、变性和不溶性聚合物的聚集；小分子运输异常及破损细胞、细胞器、蛋白质等大分子的清除或再循环利用障碍；组织炎症损伤、细胞相互作用与稳态失调；激素、免疫细胞失衡导致的机体稳态下降等^[3,7,8]。因此，系统研究衰老过程中细胞的基因组、细胞器和信号传导网络结构及功能改变，对阐明器官衰老向变性演变过程的机制十分必要。

目前，我国已逐步形成结构规模合理、人员训练有素、研究水平前沿的衰老研究团队^[9]。进入21世纪以来，依靠国家对我国人口老龄化及相关疾病研究的大力支持，器官衰老与变性引起疾病的一些原因已经初见端倪，能够延缓衰老及向变性演变的进程已经在实现，很多重大机制正待被发现。为全面解析器官衰老和退行性变化的分子机制，在衰老和相关疾病动态发展的关键窗口寻求突破口，国家自然科学基金委员会在2016年启动了重大研究计划——“器官衰老与器官退行性变化的机制”，计划实施以来在器官衰老与器官退行性变化的新机制解析、新方法建立、评估与预警

和新的干预策略等方面都取得了一系列重要进展。该重大研究计划实施以来，总体立项193项，其中战略研究项目4项，培育项目139项，重点支持项目35项，集成项目15项，总资助经费2.2亿元。在该计划的资助下，科研人员发表了SCI(Science Citation Index)论文700余篇，包括*Nature*、*Cell*、*Science*、*Nature Neuroscience*、*Cell Metabolism*、*Nature Methods*、*Cell Stem Cell*、*Science Translational Medicine*、*Nature Cell Biology*、*Cell Research*、*National Science Review*、*Protein Cell*等权威期刊。项目资助申请专利150余项，授权65项，产生了一大批具有潜在转化应用价值的科学成果。除此之外，该计划项目负责人有2人当选中国科学院院士，3人获得国家杰出青年科学基金、3人获得国家“万人计划”科技领军人才、7人获得国家自然科学基金优秀青年科学基金、1人获得“国家万人计划”青年拔尖人才、2人获得科技部科技创新领军人才、3人获得青年长江学者奖励计划，产生多项国家级科学技术进步奖和省部级奖项。本文回顾了该计划实施期间，我国学者在衰老基础研究领域所取得的一系列重要研究成果，以及器官衰老与退行性变化防治过程中转化应用的最新研究进展。

1 器官衰老与器官退行性变化的分子机制和调控网络

1.1 器官衰老与器官退行性疾病的分子调控机制

1.1.1 表观遗传学机制

表观遗传学调控是指不改变生命体DNA序列而发生的可遗传变化，近年来逐渐成为衰老研究的热点。众多研究结果显示，在衰老研究中，表观遗传的改变主要包括DNA甲基化的改变、组蛋白修饰的改变和非编码RNA(non coding RNAs, ncRNAs)的改变对基因表达的调控^[10]。长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是长度大于200个核苷酸的RNA，它们不编码蛋白质，具有一定的时空表达特异性，通常以RNA的形式参与编码蛋白的表观遗传学、转录及转录后调控，在生物的组织分化和衰老等过程中起着重要作用^[11]。例如，通过对中国猕猴进行RNA-seq测序分析发现，衰老过程中中国猕猴大脑的lncRNA呈现高度的区域、性别和年龄表达差异性。利用CAGE-seq对lncRNA和mRNA启动子区域进行测序和分析发现，大脑皮层区域特异性表达的lncRNAs和mRNAs之间的负调控特点

对大脑皮层衰老过程中的结构和神经元功能变化具有不可忽视的调控作用^[12]。此外,一些研究开始初步解析lncRNA调节衰老的分子机制。例如,我国学者首次发现并命名了一个核仁特异表达的lncRNA-LoNA。这种LoNA可以同时调控核糖体RNA的转录以及转录后RNA的甲基化修饰等过程。特异性敲除正常小鼠海马区的LoNA,可以显著提高小鼠海马区的突触可塑性及小鼠的学习记忆能力,降低阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)模型小鼠中的LoNA,可以同时恢复核糖体RNA的水平以及模型动物的学习记忆能力^[13]。除此之外,在下丘脑神经干细胞中发现一种名为Hnscr的lncRNA,它可以通过与YB-1蛋白结合减缓YB-1蛋白的降解,进而抑制衰老相关基因*p16INK4A*蛋白的表达,最终延缓衰老。同时,研究人员通过结构分析,鉴定出一种名为TF2A的天然物质。该物质可以模拟Hnscr的功能,抑制YB-1的降解,进而降低衰老基因*p16INK4A*的表达,最终对衰老表型进行一定的恢复^[14]。该项研究的主要亮点是发现了一种调控衰老的内分泌机制,筛选出能够有效维持下丘脑干细胞活性的小分子药物,为延缓及预防衰老相关疾病、提升人类健康寿命时间带来新的曙光。

与lncRNA类似,环状非编码RNA(circular RNA, circRNA)也逐步成为RNA研究领域的热点^[15]。circRNA是一类不具有5'末端帽子结构和3'末端尾巴结构,并常以共价键形式形成环形结构的非编码RNA。研究表明,猕猴衰老过程中大脑特异性环状非编码RNA的表达同样呈现出高度的区域、性别和年龄差异,更重要的是,circRNA和mRNA之间被证实存在多重的正相关和负相关调控关系^[16]。这些研究提示,基于ncRNA的表观遗传学变化是衰老结构及功能变化调控网络的重要组成部分。除大脑衰老的研究以外,在心血管细胞衰老的表观遗传学方向也取得多项突破。研究发现,组蛋白去乙酰化酶SIRT1/6介导的组蛋白修饰对主动脉瘤等心血管疾病有重要的保护作用,确定其主要通过组蛋白H3K9去乙酰化实现对下游基因的调控,最终阐明SIRT1/6可作为主动脉瘤疾病的潜在干预靶点^[17]。短链烯酰水合酶1(ECHS1)能够增加蛋白巴豆酰化修饰水平,从而调控心肌肥厚,为研究SIRT3通过新的蛋白修饰方式调控腹主动脉瘤发生发展的机制提供了新的思路^[18]。

除在ncRNA调控衰老领域取得系列成果之外,我国学者还利用秀丽线虫、小鼠两种模式动物,结合人

类大脑基因表达数据库对抗衰老的靶标基因进行了筛选。研究人员首先利用秀丽线虫生命周期短的特点,在秀丽线虫全基因组水平上对调控衰老的基因进行了筛选,并最终获得了59个与衰老相关的候选基因。随后,研究人员通过构建这些候选基因之间的相互作用网络,发现两个位于该调控网络的关键节点并在神经系统高度表达的表现遗传调控因子BAZ-2(bromodomain adjacent to zinc finger domain, 2A/2B, homolog)和SET-6(SET(trithorax/polycomb) domain containing)。BAZ-2和SET-6人的同源基因分别为BAZ2B和EHMT1(euchromatic histone lysine methyltransferase 1)。研究人员最终发现,BAZ-2/BAZ2B和SET-6/EHMT1可以通过对线粒体功能进行调控从而改变衰老进程,表明BAZ2B和EHMT1在大脑病理性衰老中具有重要作用^[19]。这些表观遗传学调节衰老机制的新发现,为进一步探寻衰老进程的机制提供了新理论、新靶点,为探索衰老相关神经疾病的分子机理和干预策略提供了新的方向。

1.1.2 细胞代谢调控机制

器官衰老和器官退化性变化过程中伴随着神经元和胶质细胞代谢的异常。研究发现,脑内载脂蛋白E(ApoE)异常与阿尔茨海默病的发病进程密切相关^[20]。ApoE作为一种多态性蛋白,在大脑内主要由胶质细胞产生,通常与富含胆固醇的高密度脂蛋白复合物结合,以ApoE颗粒的形式通过ApoE的受体被神经元摄取。神经元自身合成的胆固醇很少,主要依赖于胶质细胞来源的ApoE脂类跨细胞运输所提供的胆固醇。最近的一项研究发现,星形胶质细胞来源的ApoE可以显著抑制神经元内胆固醇合成通路中关键合成酶的表达,从而抑制神经元的胆固醇合成。该研究最终发现,ApoE通过其自身所携带的miRNA对神经元的代谢进行调控,阐明了胶质细胞来源的ApoE通过调控神经元的脂代谢和表观遗传等过程调控学习记忆行为的新机制,同时也诠释了ApoE4调控阿尔茨海默病发病进程的新机制,进一步加深了对阿尔茨海默病发病机制的理解^[21]。除胆固醇之外,葡萄糖代谢相关的通路也出现异常。例如,研究发现,外周高胰岛素血症可以引起脑内胰岛素水平升高,进而促使神经元产生胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)。IR进一步导致葡萄糖代谢的关键酶己糖激酶2(hexokinase 2, HK2)水平下降,引起神经元中糖酵解进程的紊乱。HK2通过调控P35的水平来激活细胞周期蛋白激酶CDK5,诱导糖原合成酶GSK3beta的异常激活,导致beta-catenin的累积,从而激活神经元的细胞周

期,最终引起神经元的衰老^[22]。该研究首次提出是细胞周期的重新激活而不是细胞周期的抑制导致神经元衰老的新机制,对理解神经退行性疾病的发病机制具有重要意义。

1.1.3 细胞免疫调控机制

器官衰老与器官的退行性变化还会损害机体的免疫系统,使其更易受到炎症的损害,目前广泛称之为炎症性衰老。研究表明,以自然杀伤(natural killer, NK)细胞为代表的免疫细胞随着年龄的增长在人脑内表达水平逐渐增加,这些免疫细胞主要位于脑内海马的齿状回,并与神经母细胞毗邻。同时,研究发现,衰老小鼠中的神经母细胞白介素27(IL-27)的表达量明显高于年轻小鼠,而且其表面的主要组织相容性复合体I类分子(major histocompatibility complex I, MHC-I)显著下调,造成免疫耐受缺失,这些变化最终导致对脑衰老的免疫监视^[23]。该研究揭示了脑衰老激活免疫监视,损伤神经母细胞的免疫学机制,提出了衰老与免疫相互影响的关系,为深入理解脑衰老的免疫炎症性机制提供了新的方向。另外,科研人员发现了GLS基因内含子poly(A)位点对血管细胞衰老的影响及对线粒体功能的调控,并且对其上游调控因子CPSF6影响内含子poly(A)位点选择的机制及保守性进行深入探究,研发了在全基因组水平系统发现内含子中poly(A)位点及其动态变化的新方法,为后续挖掘细胞衰老和癌症发生在组织器官层面的意义打下了坚实基础^[24,25]。

1.1.4 端粒(telomeres)稳定性调控机制

端粒缩短是细胞衰老的共性机制之一,许多衰老相关疾病都伴有细胞端粒缩短的现象。端粒是真核细胞染色体上存在的由重复序列TTAGGG和端粒结合蛋白一起构成的“特殊帽子”结构,作用是保持染色体的完整性和稳定性。端粒DNA经复制后延长端粒的机制有两种,其中人体干细胞、生殖细胞及约85%的肿瘤细胞通过端粒酶延长端粒。因此,如何调控端粒酶是维持端粒稳态的核心问题。近年来,我国在端粒稳定性与衰老调控方面取得了一系列的成就。例如,发掘出端粒保护蛋白TRF2参与复制的新功能,提出TRF2确保端粒和全基因组异染色质稳定的机制,发现在衰老和癌症时,这些染色质区域之间存在意想不到的通路,为“异染色质和端粒联系在一起”的猜想提供了理论依据^[26]。我国学者首次报道了真核生物有丝分裂过程中的纺锤体检验点BUB3-BUB1蛋白复合体可以在S期调控端粒DNA的复制,同时发现,BUB3-BUB1蛋白复合体调控

端粒复制的功能依赖于其与BUB3的端粒结合能力和BUB1的激酶活性,BUB1通过磷酸化端粒结合蛋白TRF1的S296位点,促进解旋酶BLM的招募,进而实现对端粒DNA复制的调节^[27]。这项研究建立起丝粒和端粒两大真核生物异染色质区域的联系,也为端粒DNA复制研究提供了新的方向。除此之外,该研究还发现,RNA结合蛋白HuR能够促进*TERC* C106位的甲基化,使其与TERT装配成有活性的端粒酶,进而维持端粒的活性。该研究还解析了与先天性角化不良相关的*TERC* U100A突变通过影响HuR与*TERC*的相互作用导致*TERC* C106位甲基化水平下调,使得造血干细胞端粒酶活性降低,同时显著降低其自我更新能力,最终加快细胞衰老进程的分子机制^[28]。

1.2 灵长类多器官衰老的细胞特异调控网络

细胞种类的多样性与组织器官的异质性和复杂性密切相关,是不同组织器官在衰老过程中呈现出不同细胞及分子特性的关键。我国多个与衰老相关的研究团队经过密切合作,通过整合灵长类器官及人类(干)细胞模型,利用团队新近研发的高精度单细胞空间转录组测序技术,成功绘制了食蟹猴多个衰老器官的单细胞图谱,解析了灵长类卵巢、血管、胰岛、视网膜、心肺系统等重要器官退行性变化过程中器官、细胞、分子等不同层次的变化特征:(1)国际上首次绘制了食蟹猴衰老卵巢的单细胞空间转录组图谱,同时依托人类卵巢细胞的研究平台,发现增龄过程中伴随的细胞抗氧化能力下降是灵长类动物卵巢衰老的一个重要特征,在单细胞水平帮助科学家更为全面地了解灵长类动物卵巢衰老的分子机制,确定了人类及其他灵长类动物卵巢衰老的生物标志物,如IDH1和PRDX4^[29]。(2)首次报道了非人灵长类衰老胰岛的单细胞空间转录组图谱,全面阐明了非人灵长类动物胰岛中包括 α 细胞和 β 细胞在内多种细胞类型衰老的分子特征,最终揭示了细胞内蛋白稳态失衡是导致胰岛 β 细胞衰老的重要原因,为临床上延缓胰岛的衰老提供了新的靶标,同时为有效预防和治疗糖尿病提供了新方向^[30]。(3)首次利用高精度单细胞转录组测序绘制了主动脉弓及冠状动脉的各类血管细胞类型,如内皮细胞、平滑肌细胞和成纤维细胞等随衰老下调的基因表达图谱。同时,利用衰老相关差异基因表达网络分析,研究人员发现,长寿基因*FOXO3A*是调控衰老血管基因表达差异的关键分子节点,*FOXO3A*的表达水平在被检测的所有6种衰老的

血管壁细胞中均出现下调,是灵长类动脉血管衰老的一个重要特征^[31]。(4)绘制了非人灵长类视网膜衰老的高精度单细胞转录组图谱,解析了衰老过程中视网膜和脉络膜层关键易感细胞的类型与易感分子,阐明了视网膜层与脉络膜层的交互作用变化的机制,发现神经视网膜层的氧化还原调控失稳及视网膜色素上皮细胞——脉络膜层免疫炎性的增加是灵长类视网膜衰老的主要分子特征^[32]。(5)首次绘制了不同年龄段食蟹猴心脏及肺组织的单细胞核空间转录组图谱,明确细胞特异性的炎症反应增强和细胞病毒防御功能的异常是非人灵长类心肺衰老的重要特征,同时结合对应个体的主动脉单细胞空间转录组数据,对呼吸和心血管系统衰老细胞的分子变化规律进行了全面解析,为阐明新型冠状病毒感染、心血管疾病和肺癌在老年群体中的高发病率和重重症率的机制提供了重要思路^[33]。

以上系列研究不仅加深了人们对灵长类不同组织器官衰老过程结构和功能变化的认识,还揭示了灵长类多种细胞类型特异的衰老分子标志物和潜在干预靶标,深化了人们对衰老相关疾病,如阿尔茨海默病、帕金森病、心脑血管疾病和癌症发生发展过程的理解,为发展衰老相关疾病的干预和应对策略奠定理论基础。

2 器官衰老与器官退行性变化研究的新模型和新技术

2.1 衰老和衰老相关疾病的新型大动物模型

在生物医学研究中,动物模型是关键。然而,人类正常衰老和衰老相关疾病的发生发展过程持久且复杂,包括小鼠在内的啮齿类等模式动物的衰老过程与人差距较大,关于人类衰老的转化医学研究一直面临着空前艰巨的挑战。因此,亟须建立非人灵长类的衰老动物模型来解析器官衰老和器官退行性变化的分子机制。近年来,我国在建立衰老相关大动物模型方面取得了显著的成就。

2.1.1 建立长寿基因SIRT6敲除猴模型

SIRT6被科学界广泛认定是一种经典的“长寿蛋白”,目前已经成为科学家研究延缓衰老进程的重要分子靶点。然而,关于SIRT6作为“长寿蛋白”的所有研究数据全部来源于啮齿类动物,如小鼠和其他低等生物模型。截至目前,关于SIRT6是否能够在灵长类动物中起到相同作用的问题依然存在。我国学者经过多年的探索 and 不懈努力,在国际上首次实现了SIRT6在非人灵

长类动物食蟹猴中的全身敲除,就此获得了世界上首例SIRT6蛋白敲除的转基因食蟹猴模型。针对该食蟹猴模型的多项研究表明,SIRT6蛋白敲除的食蟹猴并未出现加速衰老相关的表型,却表现出十分严重的全身生长发育迟缓。该研究首次揭示了不同生物类型如灵长类和啮齿类动物在衰老和生长发育调节方面的不同,为开展灵长类生物发育和衰老的分子机制研究提供了重要的理论基础^[34]。

2.1.2 建立早衰症猴模型

儿童早衰症(Hutchinson-Gilford progeria syndrome, HGPS)是人类临床上一种极为罕见的早衰类疾病类型,早衰症患者基本从1岁就开始出现衰老特征,这类患者的平均寿命只有13岁,多死于动脉粥样硬化导致的心血管疾病。这种自然发生的人类罕见衰老疾病,为研究人类衰老提供了十分重要的体系。我国首次建立了单个核苷酸突变引起的HGPS食蟹猴模型,很好地模拟了儿童早衰症的临床表现和细胞分子特征,极大地推动了早衰症的机制研究^[35]。

2.1.3 建立亨廷顿基因敲入猪模型

亨廷顿病(俗称舞蹈症)是一种常染色体显性遗传性神经退行性疾病,目前尚无有效的治疗方法,建立新的动物模型尤其重要。利用Cas9技术结合体细胞核移植技术(somatic cell nuclear transfer, SCNT),我国建立了世界首例亨廷顿病基因敲入猪模型,很好地模拟了人类亨廷顿病的病理和行为特征。中国特有小型猪生长周期短且扩繁速度快,可为药物筛选及治疗提供足够的动物模型,为亨廷顿病生物医药产业化奠定了基础,也将推动其他如阿尔茨海默病、帕金森病、肌萎缩侧索硬化等神经退行性疾病的相关研究^[36]。

2.2 衰老和衰老相关疾病研究的新技术

器官衰老研究面临的另外一个关键的问题是研究技术的匮乏,这种技术瓶颈严重阻碍了器官衰老的机制解析进程。因此,开发新型多学科交叉研究方法和新技术,对加快我国衰老研究步伐至关重要。近年来,我国在衰老和衰老相关疾病的新方法与新技术的研发领域取得了一系列创新性成果。

2.2.1 全脑高分辨率成像技术

研究器官衰老首先需要开发能够看清器官的技术。近年来,我国在高清高通量成像方法建立、病理学衰老模型构建、 β 淀粉样蛋白(β amyloid, A β)和血管标记、图像分析等方面进行了深入研究,实现了小鼠全

脑内A β 病征和血管的快速准确染色标记,自主开发了全自动定位算法、神经元形态重建与分析算法等,最终开发了全脑高分辨率成像技术^[37]。此外,我国开发的高清荧光显微光学切片断层成像技术(high-definition fluorescent micro-optical sectioning tomography, HD-fMOST)将全脑光学成像从高分辨率进一步提升到高清晰度的新标准,极大地提高了全脑光学成像的数据质量,而且为该领域面临的大数据处理难题提供了新的解决方法,显著提高了数据存储、传输、处理和分析等方面的效率,在未来标准化、规模化的脑衰老科学研究中发挥了重要作用^[38]。

2.2.2 类脑器官的培育技术

干细胞技术的突飞猛进促使科学家利用3D干细胞培养方法,将干细胞诱导产生一些类似于体内组织器官的三维类器官。而在体外培养的类脑器官是与人类结构高度类似的三维神经组织。大量研究证实,类脑器官能够很好地模拟神经的发生发展、神经元在脑内的迁移及脑内神经网络的建立等体内过程。另外,鉴于病人诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, siPSCs)的可获取性,类脑器官可以广泛地应用于神经系统相关疾病的研究。例如,通过优化类脑器官培育技术,我国学者获得了小尺寸类脑器官的体外构建方法。这种技术可以稳定获取少于5个神经管的小型类脑器官,同时将其移植到免疫缺陷小鼠的前额叶皮层,移植5个月后类器官的电生理功能成熟,并与小鼠神经元形成功能整合,最终改善了小鼠的学习记忆能力^[39]。类脑器官培育技术的建立可以为器官衰老机制的体外研究以及衰老器官的类器官移植治疗提供新依据。

2.2.3 荧光探针标记示踪技术

亨廷顿病是临床上一种复杂的运动功能障碍性疾病,属于四大退行性疾病之一,主要病因是亨廷顿蛋白(huntingtin protein, HTT)的结构异常。研究发现,变异的HTT表达一段过长的多聚谷氨酰胺序列,其长度超过一定阈值时便会诱发亨廷顿病。变异HTT蛋白的降解速率与其神经毒性呈显著的负相关。亨廷顿病中变异HTT蛋白是否会通过“错误折叠”产生多种类型的构象,进而引起神经毒性并导致疾病发生,是研究亨廷顿病发病机制的核心。目前,结构生物学不仅无法在非变性条件下解析蛋白的精细结构,而且无法证明各种构象之间的毒性差异。我国学者以变异亨廷顿蛋白(mHTT)为研究对象,建立了一种基于点击化学和均相时间分辨荧光的蛋白降解速率测量方法CH-chase。这种方法

可以检测到不同polyQ抗体所识别的不同构象mHTT可溶性单体的降解速率。该研究最终揭示了神经退行性疾病蛋白可溶性单体的构象存在多态性,刷新了科学家对亨廷顿病机制的认识,提供了衰老相关疾病治疗的新思路^[40]。

此外,在新型遗传谱系示踪技术的开发与应用领域,也取得了一定的进展。例如,建立了一种检测细胞增殖的新技术——ProTracer。该技术基于Dre-rox和Cre-loxP的双同源重组酶介导的遗传谱系示踪技术^[41],利用Dre-rox启动Cre同源重组酶介导的细胞增殖示踪系统进行遗传标记,在世界上首次实现活体检测细胞增殖。ProTracer就像是一台启动工作的录像机,可以实现数月甚至数年内不间断地对细胞增殖情况进行记录^[42]。该技术可以广泛地应用于不同组织器官细胞增殖的检测,为神经科学、再生医学和肿瘤学等众多领域的研究提供强大的技术支撑。

我国学者还开发了多种用于研究衰老代谢组学的新方法。烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)是生物体内最重要的辅酶,广泛参与能量代谢的调控。研究表明,NAD⁺的水平常常伴随机体衰老而降低,而补充NAD⁺前体则可延缓衰老的进程。因此,在体NAD⁺是人体延缓衰老的关键物质。精确测定NAD⁺的水平可以帮助我们更加高效地预测机体的衰老进程。然而,在体NAD⁺水平的实时测定一直无法通过传统的生物化学分析手段来实现,这已经成为该领域亟须解决的重要技术问题。为了准确探测NAD⁺的水平并预测衰老,我国学者开发了基于核心代谢物NADH和NAD⁺的系列时空探测与解析技术、高时空监测与成像技术、原位实时检测技术。他们开发了系列特异性检测NADPH的高性能荧光探针iNap,进行单细胞的长时动态成像,获得了一个高灵敏检测NAD⁺代谢的遗传编码荧光探针FiNad,并率先绘制了4种NAD⁺合成前体(NA、NAM、NMN和NR)在不同物种中调控NAD⁺代谢的可视化图谱,以可视化的高清图像直观地展示了衰老过程中NAD⁺水平的变化情况^[43,44]。

2.2.4 代谢组质谱分析技术

器官衰老和退行性变化过程中,生命体的各种代谢组同样发生着巨变。为了探究衰老过程中各种代谢物质的变化,一系列基于全脑代谢物成像、单细胞以及单细胞器水平代谢组检测的质谱技术应运而生。例如,依托膜片钳电生理技术以及电喷雾离子源技术,建立了衰老研究相关的单细胞质谱技术,用于检测单个

神经元水平的小分子代谢物。这项技术可以同时完成电生理记录和代谢组数据收集,突破了衰老过程中单细胞层次代谢组研究的技术限制^[45]。除此之外,我国学者还建立了单溶酶体质谱分析技术,首次对细胞衰老过程中各种类型溶酶体的代谢异质性变化进行了研究。这项技术突破了溶酶体代谢研究的瓶颈,明确了细胞衰老过程中溶酶体的代谢变化具有溶酶体亚型特异性,为研究衰老过程中各类溶酶体的代谢异质性以及靶向细胞衰老及其相关疾病的治疗提供重要的技术支持。在全脑代谢组研究层次,通过对传统电喷雾解吸电离(desorption electrospray ionization, DESI)质谱成像技术进行改进,通过喷雾液中加酸及二次光电离质谱成像技术(desorption electrospray ionization/postphotoionization mass spectrometry imaging, DESI-PI-MSI),成功提高了胆固醇等非极性代谢物的信号强度和检测稳定性。该技术具有条件温和、可同时分析多种代谢物以及原位分析等诸多优点,可以通过质谱成像的方式对衰老器官的代谢物质进行可视化分析^[46,47]。

2.2.5 人工智能预测衰老数据库

近年来,人工智能的迅速发展深刻影响了我国脑科学的发展,大大加快了我国在衰老研究领域的研究进程。例如,通过综合人群外周血转录组数据、三维面部数据与生活方式调查数据3项因素,结合人工智能开发了相应模型鉴定了多项生命指标如生物年龄、衰老速率和生活习惯对衰老的影响。在近5000人的三维面部图像上训练深度学习模型,该非线性年龄预测模型与实际年龄的误差仅为2.79岁。此外,吸烟与衰老速率呈正相关,食用酸奶、咖啡、水果、鸡蛋、豆类等与衰老速率呈负相关关系^[48]。这些可视化结果在人类血液基因表达与三维面部图像的关联(human blood gene expression-3D facial image association)数据库(<https://www.picb.ac.cn/hanlab/hub-fi>)中与公众共享。

3 预警和干预器官衰老和器官退行性变化的新型策略

3.1 预警衰老及退行性疾病的新型生物标志物

新型生物标志物的发现对衰老和退行性疾病的研究具有重要意义,可以在一定程度上达到早期诊断、早期干预、延缓衰老及改善症状等目的。近年来,我国在器官衰老和退行性疾病方面发现了一批具有重要价值的新型生物标记物。例如,通过对A β 自身抗体与AD

脑淀粉样变和认知功能的关系进行评估,学者发现,AD患者血浆与脑脊液中靶向A β 氨基末端的A β 自身抗体(Nabs-A β)水平明显升高,而靶向中段的水平则明显降低。其中,上述水平的变化与患者基线时较高的脑淀粉样变性和随访期间较快的认知能力下降有关,该项研究证明了A β 自身抗体谱的紊乱可能参与了AD的发生和发展,具有一定的临床诊断价值^[49]。同时,通过临床纵向队列研究数据探讨和检验了阿尔茨海默病特征性生物标志(简称AT(N))研究框架的科学性和临床实践操作的可行性,发现在老年人群中AT(N)生物标志物异常的比例较高,并全面阐释了AT(N)研究框架在预测临床结局以及进展中的作用,可用于AD的早期诊断并预测其临床发病进展^[50]。

另外,研究表明,糖尿病患者可能加大病人共患AD的风险。针对糖尿病作为促进AD这一退行性病变的风险机制,我国学者通过功能磁共振技术发现,嗅觉功能脑区受损与胰岛素受体脑区高度重合,可以作为早期认知功能受损的预测性指标和治疗靶点,并获得了有关图像算法的软件著作权^[51,52]。除此之外,研究表明,衰老肌肉产生的关键分泌因子Dkk3是肌肉衰老的血清学标志物,Dkk3通过调控mTOR信号通路,招募多种转录因子和转录辅因子到反连接酶E3的启动子上,造成肌肉蛋白的降解和萎缩。降低Dkk3的表达可以延缓肌肉衰老,揭示了衰老骨骼肌分泌的循环因子直接作用于肌肉质量与功能调控,进而诱发肌少症发生的新通路,为肌少症的诊断和治疗提供了新的靶点^[53]。同时,我国学者发现,衰老变迁中蛋白稳态下调是自然衰老的早期标志性生物学事件,并绘制出果蝇成体的体细胞组织和生殖组织中长期半衰期蛋白质的全景图,明确组蛋白H2A泛素化(ubH2A)是一种全新、高度保守的衰老标志物^[54]。

3.2 衰老及退行性疾病的新型干预策略

对衰老相关退行性疾病尽早进行有效的干预是实现健康老龄化的重要手段。近年来,针对目前重大衰老相关退行性疾病干预中存在的缺陷和短板,我国发展了一系列具有临床转化和应用前景的新策略。

3.2.1 衰老和神经退行性疾病的小分子药物干预策略

衰老与衰老相关的退行性疾病如AD和亨廷顿病的发病机理都与蛋白质的错误折叠有关。尽管涉及的具体致病蛋白的种类存在差异,但这些蛋白都会长期堆积在神经细胞内,最终引起神经元非正常死亡,导致

患者出现运动、认知等功能障碍。针对这些问题,我国学者提出了通过驱动自噬来特异性降解致病蛋白mHTT从而治疗疾病的药物研发新概念——自噬小体结合化合物(*autophagosome tethering compounds*),通过基于化合物芯片和前沿光学方法的筛选,发现特异性降低亨廷顿病致病蛋白的小分子化合物,为亨廷顿病的临床干预和治疗带来了新的希望^[55]。除此之外,我国学者还发现,靶向TNF受体相关死亡结构域(*tumor necrosis factor alpha receptor 1-associated death domain protein*, TRADD)可以同时促进病理蛋白聚集物的降解,恢复细胞内稳态并抑制细胞凋亡。这项研究运用复合小分子化合物高通量筛选模式,得到了能够同时抑制细胞死亡并激活细胞自噬的小分子化合物Apostatin-1,其靶向TRADD可以实现同时抑制受体相互作用蛋白激酶1(RIPK1)活化介导的细胞凋亡和激活自噬恢复细胞内稳态并清除病理蛋白聚集物。考虑到TRADD基因敲除的小鼠非常健康,而且对肿瘤坏死因子TNF α 以及脂多糖诱导的系统性炎症综合征和死亡都有抵抗作用,因此靶向TRADD来治疗人类神经退行性疾病将十分安全^[56]。我国的临床团队结合临床实际发现,肾上腺素受体抑制剂特拉唑嗪能够激活线粒体三羧酸循环,改善线粒体功能以提供更多的ATP,最终有效治疗帕金森病^[57]。这一成果具有较高的临床转化前景,该研究的理论意义在于通过改善代谢对帕金森病产生显著影响,为设计新型化学药物提供了理论依据。

3.2.2 延缓衰老和改善退行性疾病的基因疗法

骨关节炎是与生命体衰老密切相关的一种退行性骨关节病,严重降低了国内外老年群体的生活质量。通过对比正常和衰老的人间充质干细胞(hMSC),学者发现,多梳抑制复合物1(PRC1)中的CBX4蛋白含量显著下降。通过基因操作治疗手段将CBX4导入生理性衰老小鼠或骨关节炎小鼠的关节腔后,明显刺激了关节软骨的原位再生,显著改善了衰老小鼠或者骨关节炎小鼠的骨密度减低、软骨损伤以及炎症等症状^[58]。这项研究充分证明了干细胞“年轻因子”治疗骨关节炎的可能性,为衰老相关疾病的干预提供了一种新的策略,在老年和再生医学中的应用前景十分广阔。细胞衰老是器官乃至个体衰老的基础,这一过程受到遗传因素的影响,能否针对衰老调控基因发展干预个体衰老进程的基因靶向操控手段一直令人期待。我国学者通过对小鼠尾静脉注射慢病毒载体,靶向敲低*KAT7*(全基因组筛选发现的促衰老基因,排名第一),有效削减了老龄小

鼠肝脏组织中衰老细胞的比例,也大大降低了小鼠血液中多种促炎因子的表达水平,明显改善了老龄小鼠的健康状态,最终使生理性衰老和早衰症小鼠的寿命得到了延长。这项研究首次明确了靶向单因子的基因治疗策略可以有效延缓衰老进程^[59]。

3.2.3 衰老和衰老相关退行性疾病的新颖干细胞疗法

衰老的重要特征之一是干细胞的耗竭,因此干细胞疗法成为近年来抗衰老的研究热点。干细胞治疗的有效性和安全性是该研究领域的重点和难点问题,即如何获得更多高质量可供移植治疗的人类干细胞,令其在体内发挥更为持久治疗效果的同时,降低其致癌风险。我国研究人员利用基因编辑技术重新编辑了人类胚胎干细胞中*NRF2*基因第2号外显子中的单一核苷酸(A245G),首次获得了遗传增强的“超级”干细胞(GES细胞)。GES细胞对细胞的衰老和致瘤性转化具有双重抵抗作用,为后续开展安全有效的干细胞治疗提供了可能的解决途径^[60]。除此之外,我国还构建了世界首例遗传增强型人血管细胞,这项研究通过编辑长寿基因*FOXO3*的少数碱基,抑制细胞中*FOXO3*基因编码蛋白的磷酸化和降解,促进*FOXO3*基因编码蛋白在细胞核内的聚集,进而激活下游靶基因的表达。*FOXO3*遗传激活人类胚胎干细胞分化出来的血管细胞不但能更高效地促进血管修复与再生,而且能有效抵抗细胞的致瘤性转化^[61]。这些研究为通过再生医学治疗血管退行性疾病提供了优质的细胞移植材料,对发展更加安全有效的临床细胞治疗策略具有深远意义。

4 展望与小结

随着社会经济的发展和医疗条件的改善,人口预期寿命不断延长,但诸如阿尔茨海默病、心脑血管疾病、糖尿病和肿瘤等衰老相关疾病日益严重,给病人、家庭和社会带来巨大痛苦和沉重负担。近年来,在国家对基础科研的大力支持下,我国在器官衰老和器官退行性变新的分子调控机制、器官衰老和退行性病研究中的新方法、新技术与新模型建立、衰老和退行性疾病发生的新生物标志物和疾病干预新策略等方面都取得了重大进展。我国已经逐步形成比较完善的衰老研究体系,凝聚出多学科交叉衰老研究的人才和队伍,建成国际领先的衰老研究的前沿优势团队。但是,目前大部分研究还停留在基础研究层面,将这些基础研究成果最终实现临床转化依然任重道远。因此,在后续的研究中应该更加注重基础研究与临床转化的结

合,充分结合干细胞、基因编辑、人工智能等新型研究技术,重点聚焦在增龄时相中的临床前表型研究,阐释衰老及相关疾病的发生机理,发掘早期预警识别和应对干预策略。我们坚信,在不久的将来,一定可以在器官衰老和器官退行性变化领域取得更大成绩,逐步揭开“衰老”的面纱。

我们可以阻止自己衰老吗? 我们可以治愈神经退

行性疾病吗? 这是*Science*发布的“全世界最前沿的125个科学问题”中衰老相关的科学问题,也是当今生命科学领域最艰难、最具挑战的科学问题之一。“长风破浪会有时,直挂云帆济沧海”,相信通过科学家的协力攻关,我国在器官衰老与器官退行性变化研究领域将开拓出全新的天地,最终找到属于我们自己的解决方案。

参考文献

- 1 Song Y P, Ma W, Yi X R, et al. Chronic diseases knowledge and related factors among the elderly in Jinan, China. *PLoS One*, 2013, 8: e68599
- 2 Thomas S A, Qiu Z, Chapman A, et al. Chronic illness and ageing in China. *Front Public Health*, 2020, 8: 104
- 3 López-Otín C, Blasco M A, Partridge L, et al. The hallmarks of aging. *Cell*, 2013, 153: 1194–1217
- 4 Mitchell S J, Madrigal-Matute J, Scheibye-Knudsen M, et al. Effects of sex, strain, and energy intake on hallmarks of aging in mice. *Cell Metab*, 2016, 23: 1093–1112
- 5 Mattson M P, Arumugam T V. Hallmarks of brain aging: Adaptive and pathological modification by metabolic states. *Cell Metab*, 2018, 27: 1176–1199
- 6 Kirkwood T. Too fast by mistake. *Nature*, 2006, 444: 1015–1017
- 7 Green D R, Galluzzi L, Kroemer G. Mitochondria and the autophagy-inflammation-cell death axis in organismal aging. *Science*, 2011, 333: 1109–1112
- 8 Blagosklonny M V. Answering the ultimate question “what is the proximal cause of aging?”. *Aging-US*, 2012, 4: 861–877
- 9 Sun R, Cao H, Zhu X, et al. Current aging research in China. *Protein Cell*, 2015, 6: 314–321
- 10 Sen P, Shah P P, Nativio R, et al. Epigenetic mechanisms of longevity and aging. *Cell*, 2016, 166: 822–839
- 11 Grammatikakis I, Panda A C, Abdelmohsen K, et al. Long noncoding RNAs (lncRNAs) and the molecular hallmarks of aging. *Aging*, 2014, 6: 992–1009
- 12 Liu S, Wang Z, Chen D, et al. Annotation and cluster analysis of spatiotemporal- and sex-related lncRNA expression in rhesus macaque brain. *Genome Res*, 2017, 27: 1608–1620
- 13 Li D, Zhang J, Wang M, et al. Activity dependent LoNA regulates translation by coordinating rRNA transcription and methylation. *Nat Commun*, 2018, 9: 1726
- 14 Xiao Y Z, Yang M, Xiao Y, et al. Reducing hypothalamic stem cell senescence protects against aging-associated physiological decline. *Cell Metab*, 2020, 31: 534–548.e5
- 15 You X, Vlatkovic I, Babic A, et al. Neural circular RNAs are derived from synaptic genes and regulated by development and plasticity. *Nat Neurosci*, 2015, 18: 603–610
- 16 Xu K, Chen D, Wang Z, et al. Annotation and functional clustering of circRNA expression in rhesus macaque brain during aging. *Cell Discov*, 2018, 4: 48
- 17 Pei J F, Li X K, Li W Q, et al. Diurnal oscillations of endogenous H₂O₂ sustained by *p66^{Shc}* regulate circadian clocks. *Nat Cell Biol*, 2019, 21: 1553–1564
- 18 Tang X, Chen X F, Sun X, et al. Short-chain enoyl-CoA hydratase mediates histone crotonylation and contributes to cardiac homeostasis. *Circulation*, 2021, 143: 1066–1069
- 19 Yuan J, Chang S Y, Yin S G, et al. Two conserved epigenetic regulators prevent healthy ageing. *Nature*, 2020, 579: 118–122
- 20 Yamazaki Y, Zhao N, Caulfield T R, et al. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: Pathobiology and targeting strategies. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15: 501–518
- 21 Li X, Zhang J, Li D, et al. Astrocytic ApoE reprograms neuronal cholesterol metabolism and histone-acetylation-mediated memory. *Neuron*, 2021, 109: 957–970.e8
- 22 Chow H M, Shi M, Cheng A, et al. Age-related hyperinsulinemia leads to insulin resistance in neurons and cell-cycle-induced senescence. *Nat Neurosci*, 2019, 22: 1806–1819
- 23 Liu Q, Sanai N, Jin W N, et al. Neural stem cells sustain natural killer cells that dictate recovery from brain inflammation. *Nat Neurosci*, 2016, 19: 243–252
- 24 Zhao Z, Xu Q, Wei R, et al. Cancer-associated dynamics and potential regulators of intronic polyadenylation revealed by IPAfinder using standard

- RNA-seq data. *Genome Res*, 2021, 31: 2095–2106
- 25 Zhao Z, Xu Q, Wei R, et al. Comprehensive characterization of somatic variants associated with intronic polyadenylation in human cancers. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49: 10369–10381
- 26 Mendez-Bermudez A, Lototska L, Bauwens S, et al. Genome-wide control of heterochromatin replication by the telomere capping protein TRF2. *Mol Cell*, 2018, 70: 449–461.e5
- 27 Li F, Kim H, Ji Z, et al. The BUB3-BUB1 complex promotes telomere DNA replication. *Mol Cell*, 2018, 70: 395–407.e4
- 28 Tang H, Wang H, Cheng X, et al. HuR regulates telomerase activity through TERC methylation. *Nat Commun*, 2018, 9: 2213
- 29 Wang S, Zheng Y, Li J, et al. Single-cell transcriptomic atlas of primate ovarian aging. *Cell*, 2020, 180: 585–600.e19
- 30 Li J, Zheng Y, Yan P, et al. A single-cell transcriptomic atlas of primate pancreatic islet aging. *Natl Sci Rev*, 2021, 8: nwaal27
- 31 Zhang W Q, Zhang S, Yan P Z, et al. A single-cell transcriptomic landscape of primate arterial aging. *Nat Commun*, 2020, 11: 2202
- 32 Wang S, Zheng Y, Li Q, et al. Deciphering primate retinal aging at single-cell resolution. *Protein Cell*, 2021, 12: 889–898
- 33 Ma S, Sun S, Li J, et al. Single-cell transcriptomic atlas of primate cardiopulmonary aging. *Cell Res*, 2021, 31: 415–432
- 34 Zhang W, Wan H, Feng G, et al. SIRT6 deficiency results in developmental retardation in cynomolgus monkeys. *Nature*, 2018, 560: 661–665
- 35 Wang F, Zhang W, Yang Q, et al. Generation of a Hutchinson-Gilford progeria syndrome monkey model by base editing. *Protein Cell*, 2020, 11: 809–824
- 36 Yan S, Tu Z, Liu Z, et al. A Huntingtin knockin pig model recapitulates features of selective neurodegeneration in Huntington's disease. *Cell*, 2018, 173: 989–1002.e13
- 37 Sun Q, Li X, Ren M, et al. A whole-brain map of long-range inputs to GABAergic interneurons in the mouse medial prefrontal cortex. *Nat Neurosci*, 2019, 22: 1357–1370
- 38 Zhong Q, Li A, Jin R, et al. High-definition imaging using line-illumination modulation microscopy. *Nat Methods*, 2021, 18: 309–315
- 39 Dong X, Xu S B, Chen X, et al. Human cerebral organoids establish subcortical projections in the mouse brain after transplantation. *Mol Psychiatry*, 2021, 26: 2964–2976
- 40 Fu Y, Wu P, Pan Y, et al. A toxic mutant Huntingtin species is resistant to selective autophagy. *Nat Chem Biol*, 2017, 13: 1152–1154
- 41 He L, Li Y, Li Y, et al. Enhancing the precision of genetic lineage tracing using dual recombinases. *Nat Med*, 2017, 23: 1488–1498
- 42 He L, Pu W, Liu X, et al. Proliferation tracing reveals regional hepatocyte generation in liver homeostasis and repair. *Science*, 2021, 371: 905
- 43 Tao R K, Zhao Y Z, Chu H Y, et al. Genetically encoded fluorescent sensors reveal dynamic regulation of NADPH metabolism (vol 14, pg 720, 2017). *Nature Methods*, 2017, 14: 928
- 44 Zou Y, Wang A, Shi M, et al. Analysis of redox landscapes and dynamics in living cells and *in vivo* using genetically encoded fluorescent sensors. *Nat Protoc*, 2018, 13: 2362–2386
- 45 Zhu H, Zou G, Wang N, et al. Single-neuron identification of chemical constituents, physiological changes, and metabolism using mass spectrometry. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114: 2586–2591
- 46 Liu C, Qi K, Yao L, et al. Imaging of polar and nonpolar species using compact desorption electrospray ionization/postphotoionization mass spectrometry. *Anal Chem*, 2019, 91: 6616–6623
- 47 Wang X, Hou Y, Hou Z, et al. Mass spectrometry imaging of brain cholesterol and metabolites with trifluoroacetic acid-enhanced desorption electrospray ionization. *Anal Chem*, 2019, 91: 2719–2726
- 48 Xia X, Chen X, Wu G, et al. Three-dimensional facial-image analysis to predict heterogeneity of the human ageing rate and the impact of lifestyle. *Nat Metab*, 2020, 2: 946–957
- 49 Liu Y H, Wang J, Li Q X, et al. Association of naturally occurring antibodies to β -amyloid with cognitive decline and cerebral amyloidosis in Alzheimer's disease. *Sci Adv*, 2021, 7: eabb0457
- 50 Yu J, Li J, Suckling J, et al. Frequency and longitudinal clinical outcomes of Alzheimer's AT(N) biomarker profiles: A longitudinal study. *Alzheimers Dement*, 2019, 15: 1208–1217
- 51 Zhang Z, Zhang B, Wang X, et al. Olfactory dysfunction mediates adiposity in cognitive impairment of type 2 diabetes: Insights from clinical and functional neuroimaging studies. *Diabetes Care*, 2019, 42: 1274–1283
- 52 Zhang Z, Zhang B, Wang X, et al. Altered odor-induced brain activity as an early manifestation of cognitive decline in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*, 2018, 67: 994–1006
- 53 Yin J, Yang L, Xie Y, et al. Dkk3 dependent transcriptional regulation controls age related skeletal muscle atrophy. *Nat Commun*, 2018, 9: 1752
- 54 Yang L, Ma Z J, Wang H, et al. Ubiquitylome study identifies increased histone 2A ubiquitylation as an evolutionarily conserved aging biomarker. *Nat Commun*, 2019, 10: 2191
- 55 Li Z, Wang C, Wang Z, et al. Allele-selective lowering of mutant HTT protein by HTT-LC3 linker compounds. *Nature*, 2019, 575: 203–209
- 56 Xu D, Zhao H, Jin M, et al. Modulating TRADD to restore cellular homeostasis and inhibit apoptosis. *Nature*, 2020, 587: 133–138
- 57 Cai R, Zhang Y, Simmering J E, et al. Enhancing glycolysis attenuates Parkinson's disease progression in models and clinical databases. *J Clin*

- [Invest](#), 2019, 129: 4539–4549
- 58 Ren X, Hu B, Song M, et al. Maintenance of nucleolar homeostasis by CBX4 alleviates senescence and osteoarthritis. [Cell Rep](#), 2019, 26: 3643–3656.e7
- 59 Wang W, Zheng Y, Sun S, et al. A genome-wide CRISPR-based screen identifies *KAT7* as a driver of cellular senescence. [Sci Transl Med](#), 2021, 13: eabd2655
- 60 Yang J, Li J, Suzuki K, et al. Genetic enhancement in cultured human adult stem cells conferred by a single nucleotide recoding. [Cell Res](#), 2017, 27: 1178–1181
- 61 Yan P, Li Q, Wang L, et al. FOXO3-engineered human ESC-derived vascular cells promote vascular protection and regeneration. [Cell Stem Cell](#), 2019, 24: 447–461.e8

Summary for “中国器官衰老与器官退行性变化的机制研究进展”

Progress in the research of organ aging and the related degenerative diseases in China

Guichang Zou¹, Wei Xiong¹, Guanghui Liu², Shao Li³, Guolin Zhang⁴, Feng Liu⁵, Biao Chen⁶, Jian Li⁷, Zhou Songyang⁸, Yuanguai Zhu⁹, Ruijuan Sun^{9*} & Yong Shen^{1*}

¹ Department of Life Sciences and Medicine, University of Science and Technology of China, Hefei 230027, China;

² State Key Laboratory of Membrane Biology, Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China;

³ Department of Automation, Tsinghua University, Beijing 100084, China;

⁴ Chengdu Institute of Biology, Chinese Academy of Sciences, Chengdu 610041, China;

⁵ Metabolic Syndrome Research Center, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, China;

⁶ Xuanwu Hospital of Capital Medical University, Beijing 100053, China;

⁷ Beijing Hospital, Beijing Institute of Geriatrics of National Health Commission, Beijing 100730, China;

⁸ School of Life Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275, China;

⁹ Department of Medical Sciences, National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085, China

* Corresponding authors, E-mail: sunrj@nsfc.gov.cn; yongshen@ustc.edu.cn

Rapid development of population aging has already become a major problem in China, and it is also the China's basic national condition for a considerable period of time in the future. The continuous aggravation of aging population and the rapid increase in the incidence of chronic diseases in the elderly have greatly promoted the research on the mechanism and intervention of organ aging and related diseases in China. Organ aging causes progressive functional decline and increases the risk of related diseases, which is the common pathogenic basis of many chronic diseases in the elderly. During aging, specific genetic and environmental factors cause progressive organ failure such as loss of nerve conductive function, vascular endothelial degeneration, increase in tube wall hardness, muscle atrophy, protein and lipid metabolism disorders, reduced production and secretion of hormones, reproductive dysfunction, osteoporosis, and structural and functional changes in other tissues. Without effective intervention, the above organ dysfunction will further induce a series of chronic diseases, including cardiovascular diseases, lung diseases, neurodegenerative diseases, metabolic syndrome and reproductive endocrine diseases. Therefore, the intervention of organ aging and its gradually development into organ degeneration is the key to prevent age-related diseases. In addition, the molecular mechanism of organ aging and degeneration is complicated, which is mainly manifested as damage accumulation and homeostasis disequilibrium, such as (1) chromosome damage, gene mutation and epigenetic abnormality, (2) accumulation of lipid peroxidation products and lipofuscin caused by mitochondrial damage and reactive oxygen species, (3) diabetes caused by hyperglycemia and accumulation of glycosylation end products in various cells and tissues, (4) aggregation of misfolded protein and denatured and insoluble polymers, (5) abnormal transport of small molecules, (6) disturbed removal or recycling of damaged cells, organelles, proteins and other large molecules, (7) tissue inflammation and imbalance of cell interaction and homeostasis, and (8) decline in body homeostasis caused by imbalanced hormone and immune cells. Therefore, it is necessary to systematically study the changes in the genome, proteome, metabolome, structural and functional changes of organelles and cellular signal transduction network during the aging process for elucidating the mechanism of the deterioration from organ aging to degeneration. Since 2016, the National Natural Science Foundation of China has adopted a series of funding strategies to rapidly develop and improve basic and clinical research in the field of organ aging and organ degeneration in China, which lead to a series of remarkable scientific and technological achievements. This review summarizes the recent progress in the field of organ aging and neurodegenerative diseases in China, including the mechanisms, the biomarkers and the intervention strategies. We also briefly prospect the direction and trend of future research on organ aging and the related degenerative diseases.

organ aging, organ degeneration, chronic diseases, biomarkers, early warning and intervention strategies, novel animal models and new technologies

doi: [10.1360/TB-2023-0023](https://doi.org/10.1360/TB-2023-0023)