

综述



刘宝华, 北京大学学士, 香港大学博士, 深圳大学特聘教授, 博士生导师, 国家杰出青年科学基金、国家优秀青年科学基金获得者, 国家特聘青年专家, 深圳大学基础医学院院长, 国家生化工程技术研究中心(深圳)主任, 深圳市系统衰老与主动健康重点实验室主任。兼任亚洲衰老研究学会(Asian Society of Aging Research, ASAR)秘书长, 中国老年医学学会基础与转化医学分会副会长, 中国生物物理学会衰老生物学专业委员会副会长, 中国老年学和老年医学学会老年病学会常务委员, 中国细胞生物学会衰老细胞生物学分会常务委员、青年工作委员会委员, 深圳市生物化学与分子生物学会副秘书长。担任《生理学报》编委, 国家自然科学基金委“器官衰老与器官退化性变化的机制”重大研究计划撰写专家组成员, 基金委重点、面上及青年基金二审专家, 科技部重点研发计划干细胞和生殖健康专项评审专家。刘宝华教授团队专注于

衰老机制与衰老干预策略研究, 主持杰青、优青、重点、重大研究计划、国际(地区)合作等国家级项目共21项, 在*Nature Medicine*、*Cell Metabolism*、*Nature Metabolism*、*Science Advances*、*Nature Communications*等国际期刊发表学术论文, 为儿童早衰症的临床治疗提供重要策略。



孙洁, 中国药科大学博士, 深圳大学基础医学院助理教授, 硕士生导师。美国加州大学洛杉矶分校(UCLA)联合培养博士, 主要从事衰老监测与干预策略研究工作。在*Nature Communications*、*Periodontology 2000*、*Nucleic Acids Research*、*Nature Metabolism*等国际著名学术期刊上发表论文16篇, 主持并参与NIH Common Fund基金、国家自然科学基金、广东省自然科学基金等。

细胞衰老过程中的细胞通讯

黄玲^{1,2}, 孙洁^{1,2*}, 刘宝华^{1,2*}

(¹深圳大学基础医学院, 深圳 518055; ²深圳市系统衰老与主动健康重点实验室, 深圳 518055)

摘要: 细胞衰老是指正常细胞经过有限次分裂之后, 停止分裂, 并伴随细胞形态和生理功能发生显著改变的现象。细胞衰老的特征之一衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP), 通过细胞间通讯, 协调细胞间功能、控制细胞的生长分裂与衰老进而影响组织、器官、个体衰老以及疾病的发生发展。本文讨论了细胞通讯调控细胞衰老的机制, 阐述了其对个体衰老与疾病的影响, 展望了通过影响细胞通讯干预细胞衰老和衰老相关疾病的发生。

关键词: 细胞通讯; 细胞衰老; 衰老相关分泌表型

收稿日期: 2023-07-05

基金项目: 国家自然科学基金项目(82125012, 91849208); 国家重点研发计划项目(2021ZD0202400)

第一作者: E-mail: 1903513766@qq.com

*通信作者: 孙洁, E-mail: jiesun_szu@126.com; 刘宝华, E-mail: ppliew@szu.edu.cn

Intercellular communication in cellular senescence

HUANG Ling^{1,2}, SUN Jie^{1,2*}, LIU Baohua^{1,2*}

(¹School of Basic Medical Sciences, Shenzhen University, Shenzhen 518055, China;

²Shenzhen Key Laboratory for Systemic Aging and Intervention (SKL-SAI), Shenzhen 518055, China)

Abstract: Cellular senescence refers to the phenomenon of significant changes in cell morphology and physiological functions after the limited subdivision of normal cells. Senescence-associated secretory phenotype (SASP) is a typical characteristic of cellular senescence, which coordinates intercellular function, controls cell growth, division, and aging via intercellular communication, thereby affecting tissue, organ, individual aging, and related diseases. In this review, we will discuss the mechanism of intercellular communication on cellular senescence, expounding its influence on individual aging and diseases, and looks forward to the intervention of intercellular communication in cellular senescence and aging related diseases.

Key Words: intercellular communication; cellular senescence; SASP

对于多细胞生物而言, 一切的生命活动都依赖细胞进行, 细胞各司其职、协调运作, 共同完成生命体环境的构建。细胞的生理状态和功能直接影响组织和器官乃至整个机体的运作。1961年, Hayflick等^[1]首次提出细胞衰老这一概念, 他们在对胚胎和成体的成纤维细胞进行体外培养时发现, 成纤维细胞的增殖分裂能力是有极限的, 成纤维细胞在第40~60次分裂之间就会到达一种稳定的增殖生长停滞状态。正常细胞不能无限次的分裂, 细胞增殖停滞时的最大增殖数量称为Hayflick极限^[2]。细胞在衰老阶段不止增殖停滞, 细胞的死亡数量和死亡率也相应增加^[3]。细胞衰老时细胞的形态学生理学特征会发生一系列改变, 尤其是细胞分泌的因子会随细胞状态的改变而改变, 从而影响细胞间通讯功能, 进而影响机体的生命活动。本文从细胞通讯的角度阐述细胞衰老及衰老相关分泌表型在衰老相关疾病的发生发展过程中所起的作用, 为延缓衰老及衰老相关疾病治疗的研究提供参考。

1 细胞衰老

1.1 细胞衰老的类型

自Hayflick极限提出以来, 科学家对细胞衰老进行不断研究, 至今为止将细胞衰老分为复制性

衰老、应激性衰老和发育程序性衰老三种类型^[4]。复制性衰老是指生理因素引起的细胞分裂能力减退最终消失, 是最早被发现的衰老方式, 即Hayflick定义的细胞衰老^[5]。应激性衰老是指由于外界环境的各种刺激(如过量的氧化自由基、离子辐射、丝裂霉素C、乙醇等)导致细胞分裂复制寿命缩短, 在达到Hayflick极限之前就开始出现衰老指征, 也称为加速衰老现象^[6,7]。发育程序性衰老是指生命体还在胚胎时期发育时期就开始的衰老^[8,9]。细胞衰老是细胞随着时间推移, 增殖分化能力和生理功能逐渐衰退的生理变化过程。在这过程中细胞会经历多个阶段, 包括未分化、分化、生长、成熟、衰老和死亡, 细胞早期以指数式增长, 晚期细胞的生长速率因细胞衰老而降低^[10,11]。细胞衰老造成的细胞形态生理功能的改变以及相关分泌表型的变化会通过细胞通讯作用触发机体的免疫系统, 免疫系统接受到相应信号之后会清除衰老细胞, 同时组织器官也会生成新细胞, 以保持机体内新老细胞消长的动态平衡, 维持生命的正常活动。

1.2 细胞衰老的生物学特征

细胞衰老是不可逆的生命过程, 表现为细胞结构退变, 包括核膜凹陷、染色质结构变化和异常多倍体细胞增多; 细胞膜变得脆弱, 通透能力

下降,受体种类、数目和敏感性发生改变;细胞器和结构发生退行性改变,脂褐素加剧堆积等现象。细胞衰老引起功能与代谢的衰退,表现为细胞周期停滞、复制能力丧失、刺激反应性降低和促凋亡因素反应性改变。此外,酶活性中心氧化、酶活性和蛋白质合成降低等也是其中表现之一。细胞周期停滞、生物大分子损伤、代谢紊乱以及衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP)是细胞衰老主要特征。2008年, Coppe等^[12]提出SASP这一概念,他们发现衰老细胞能分泌多种与炎症和癌基因相关的因子导致邻近细胞发生癌变,并将这些因子称为SASP,包括促炎细胞因子(如IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6和IL-8)、生长因子(如EGF、TGF- β)、趋化因子(如CXCL11、CCL1)和基质重塑酶(如金属蛋白酶)等^[13-16]。SASP的不同细胞因子发挥不同的生物学活性,影响细胞间通讯改变组织局部微环境,控制细胞的生长分裂与衰老,导致或加剧衰老相关疾病。

1.3 细胞衰老的分子机制

学术界对细胞衰老的机制各有见解,主流学说包括氧化自由基学说、端粒学说、基因调控学说、分子交联学说和DNA损伤学说等。此外,脂褐素蓄积、糖基化反应以及细胞蛋白质合成误差等因素也会导致细胞衰老。

1.3.1 氧化自由基学说

氧化自由基学说认为在细胞内会不可避免地产生自由基(包括氧自由基),它们具有高度活性,能够与生物分子反应形成破坏性产物。这些产物对DNA、蛋白质和脂质等生物分子造成损伤,从而导致细胞功能下降和衰老^[17]。正常人体生命活动过程中吸收的氧有2%~3%转变为活性氧成分,包括超氧阴离子、过氧化氢和羟自由基。这些活性氧成分可能损伤诸如DNA、脂质和蛋白质之类的重要生物分子。自由基反应也可以直接改变细胞内部的环境和代谢通路,促使细胞死亡或者更外向地改变行为模式^[18]。因此,氧化自由基可能对许多生物学过程产生负面影响,包括加速了细胞衰老和疾病发生。而细胞内的抗氧化剂则可以中和这些自由基,从而减缓细胞的衰老过程。因此,通过提高身体内抗氧化剂的含量可以减少自

由基对细胞的损害,从而使细胞逃离增殖衰老危机而具有无限增殖的可能。

1.3.2 端粒学说

端粒是位于细胞染色体末端的特殊结构,是一小段简单重复的DNA序列和周围的蛋白质组合而成的复合体“帽子”。端粒的存在可以保护细胞分裂DNA复制时染色体的完整性和控制细胞分裂的周期。故端粒学说认为,端粒的长度决定着细胞的寿命,随着细胞分裂与DNA复制,端粒会逐渐缩短,当端粒缩短至一定程度,染色体末端序列不能形成T环结构,染色体末端融合或降解,导致DNA损伤断裂,细胞逐渐老化和失去正常功能而死亡^[19]。端粒的缩短会通过p53-Rb信号通路导致细胞衰老。激活端粒酶,延长端粒的长度以逆转细胞分裂过程中端粒长度的缩短导致的细胞衰老,使细胞可以无限增殖,是实现细胞永生化的方法之一^[20]。第一个端粒酶是在酵母中发现的,命名为EST1^[21]。虽然端粒酶激活可增强细胞的增殖能力,保护细胞使细胞免受外界异常刺激导致的衰老和凋亡,但是在正常人体组织中端粒酶被激活也可能导致肿瘤被重新激活,削弱肿瘤的治疗效果,使肿瘤发展向恶性转化^[22,23]。

1.3.3 基因调控学说

基因调控学说认为,衰老相关基因会调控细胞衰老。每个细胞都有一个内在的生命周期,基因控制了许多影响细胞生命周期的关键因素。癌基因是正常基因的突变版本,正常细胞通过经历衰老对许多致癌基因做出反应。这种现象首次在正常人成纤维细胞中观察到致癌形式的RAS^[24]。随后,RAS信号通路的其他成员(如RAF、MEK、MOS和BRAF)被证明在过表达或表达为致癌版本时会导致衰老^[25-27]。例如,BRCA1和BRCA2基因可以编码蛋白质来维持染色体稳定性、修复DNA损伤、促进细胞分裂等^[28],但在某些情况下加速细胞衰老。例如,EGFR基因的突变或过度表达可能会导致细胞成为恶性肿瘤,从而缩短其生命周期^[29]。此外,某些基因还可能参与被称为“老化驱动器”的信号通路,这些信号通路会在年龄增长和其他压力因素下启动,促进细胞衰老和死亡。例如,胰岛素/胰岛素样生长因子1(insulin/IGF-1 signaling, IIS)信号转导通路^[30]。总之,细胞

衰老的基因调控学说提供了一种解释细胞如何随着时间推移而变老,并探索了基因在这个过程中作用。它对于解决衰老相关疾病和设计针对衰老的治疗方法具有重要意义。

1.3.4 分子交联学说

细胞衰老的分子交联学说认为,体内的蛋白质会随着时间的推移和生理过程而交联和变性,这些蛋白质的交联和变性最终导致了细胞的功能异常和细胞死亡。在这个过程中,氧化应激是最主要的原因之一。当氧化应激增加时,会导致细胞内的蛋白质发生氧化作用和交联现象。例如,晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)是一类由糖分子和氧化终产物组成的蛋白质交联产物,其数量会随着年龄的增长而逐渐增加^[31]。这种蛋白质交联和变性可能会影响细胞内蛋白质的稳定性和可溶性,导致蛋白质功能异常。还可能与其他生物大分子交联,如DNA、RNA等,影响DNA复制和基因表达。甚至引起细胞凋亡、坏死和免疫反应等不良反应。细胞衰老的分子交联学说提供了一种重要的理论基础,有利于我们理解和应对细胞衰老的机制,其中包括了减少氧化引擎或消除氧自由基等方式来预防和治疗衰老相关疾病。

1.3.5 DNA损伤学说

DNA损伤学说认为,DNA损伤激活DNA损伤反应(DNA damage response, DDR)是导致细胞衰老的主要原因之一^[32]。DNA是生物体内遗传信息的载体,内部(如代谢物和自由基)或外部(如紫外线、辐射和化学物质)环境因素的刺激都有可能导致DNA损伤。DNA损伤会影响DNA稳定性和结构,导致基因突变和染色体异常。DNA损伤还会诱导DNA修复机制的启动,从而消耗合成能量,减缓细胞生长和分裂速度,最终导致细胞衰老和死亡。DNA损伤还可能活化DNA修复机制所产生的中间产物,如自由基、氢过氧化物等,在细胞内积聚并激活一系列的细胞信号通路,包括p53、mTOR以及AMPK等^[33-35]。因此,降低DNA损伤的程度和加速细胞修复机制的活化,可推迟或预防细胞衰老以及相关的疾病。

衰老是生命体不可避免的阶段,当前对于衰老的机制研究并没有完全明确的结论,但是我们

可以利用衰老的有利方面去改善生命体验,延长生存时间。细胞衰老于人体而言,有利有弊。胎盘形成、血小板生成、伤口愈合、肿瘤抑制都得益于细胞的衰老。但长期的细胞衰老会引起炎症、动脉粥样硬化、糖尿病等代谢疾病。

1.4 细胞衰老和个体衰老的关系

细胞衰老是一种不可逆地对生长的阻断。对单细胞生物而言,细胞衰老即是个体衰老。对单细胞生物的衰老研究主要是在酿酒酵母中开展,这种酵母通过不对等分裂的方式增殖,即分裂时产生一个较大的母细胞和一个较小的子细胞。像酵母这种单细胞生物的衰老主要表现为细胞分裂次数的有限性和母细胞在衰老前的表型变化^[36]。对于多细胞生物,部分细胞的衰老并不能定义个体的衰老,现有的细胞衰老模型尚不能解释个体衰老。在人体或其他哺乳动物衰老的过程中,某些组织或器官中的细胞确实发生了变化,但是这些变化与体外培养的细胞的衰老的特征难以对应统一起来。例如,在动脉硬化病理条件下观察到与体外细胞衰老类似的生物学特征,但是在体外培养的细胞中发现的衰老标记,如细胞分裂周期延长、衰老特异性基因的表达等无法在体内的衰老过程中得到验证^[37]。目前尚未有实验证明体外细胞的衰老与体内组织或个体的衰老有直接的关联,更倾向于将细胞衰老看作是机体在长期演化过程中形成的防止细胞无限增殖或癌变的一种保护机制。

2 细胞通讯

细胞通讯是指生物体内一个细胞发出的信息通过介质(配体)传递到另外一个细胞并与其相应的受体相互作用(包括细胞与环境间进行的各种方式的信息传递,以及外来信号在细胞内的传输、加工),靶细胞产生应答发生的一系列生理生化变化,最终表现为靶细胞整体的生物学效应的过程。细胞通讯的方式主要分为三种:化学通讯,细胞间隙连接通讯和膜表面分子接触通讯。

2.1 化学通讯

细胞分泌蛋白质或者小分子化合物等物质作用于其他细胞,使其他细胞发生相应生理变化,这种通过化学信号传递实现细胞通讯的过程称为

化学通讯。这是多细胞生物普遍采用的通讯方式,由于细胞间没有直接接触而是由化学介质来介导的,所以又称为间接通讯。根据分泌化学信号分子可作用的距离范围,化学通讯可分为内分泌、旁分泌、自分泌以及神经分泌。内分泌方式是指内分泌细胞分泌信号分子到血液中,并随血流作用于全身靶细胞。生物体内大多数激素都是通过内分泌的方式作用靶细胞发挥作用。肾上腺髓质在交感神经支配下分泌肾上腺素,经血液运输作用于全身血管和心脏,可使血液流动加速、呼吸加快、心脏收缩力上升,为机体提供更多能量,故肾上腺素常用作临床急救药品^[38]。旁分泌方式是指细胞分泌局部化学介质(以细胞因子为主)到细胞外液中,经细胞外液弥散至邻近的靶细胞中发挥局部调节作用,作用距离以毫米计算。白细胞介素是一类细胞因子,主要由巨噬细胞产生,通过旁分泌方式作用于邻近细胞,可促进B细胞生长分化,促进抗原呈递细胞的抗原呈递作用,还可以刺激多种不同的间质细胞释放蛋白分解酶并产生相应的效应^[39]。自分泌方式是指细胞产生的细胞因子作用于本身,作用距离在一百纳米以内。自分泌通讯方式常发生在病理状态下,例如肿瘤细胞合成并释放生长因子刺激自身,导致肿瘤细胞持续增殖。神经分泌是指通过化学突触传递神经信号的特殊通讯方式。许多神经-肌肉突触和中枢神经系统中存在的兴奋性神经递质(如乙酰胆碱)都是通过神经分泌的方式传递信号。

2.2 细胞间隙连接通讯

细胞间隙连接是一种存在于两个相邻的动物细胞之间的特殊连接性结构,是一种特殊的蛋白质通道,通道两端分别嵌入两个相邻的细胞,形成一条亲水性通道,也称为细胞间通道。这个孔道允许两个细胞快速自由地交换相对分子质量为1 500以下的水溶性分子,相邻细胞可以通过这个孔道共享小分子物质,可促进相邻细胞高效地对外界信号产生反应。在植物细胞中,类似的间隙连接称为胞间连丝。相邻细胞之间形成间隙连接使得细胞质可相互沟通,从而交换小分子来实现代谢耦联或电耦联。肿瘤和转化细胞中普遍存在间隙连接细胞通讯的缺陷,肿瘤细胞间隙连接通讯的恢复与肿瘤的生长抑制和转化表型的抑制关

系密切。肿瘤细胞之间的间隙连接通讯减少且肿瘤细胞与周围正常细胞间的间隙连接通讯选择性丧失使得来自正常细胞的生长调控信号不能到达肿瘤组织,导致肿瘤细胞不受控制地生长,这也是肿瘤细胞维持恶性表型的原因之一。Liu等^[40]发现,Cx基因不仅具有抑制胃癌细胞增殖的能力,还能增加癌细胞对抗肿瘤药物的敏感性。临床研究中可通过基因疗法,将Cx基因表达载体转染肿瘤细胞,可使细胞间隙连接通讯恢复,抑制肿瘤生长,诱导其分化,达到肿瘤疾病治疗的目的。

2.3 膜表面分子接触通讯

细胞膜外表面分布有许多分子,这些表面分子主要是蛋白质或糖蛋白。膜表面分子接触通讯是指细胞与细胞之间直接接触而无需信号分子的释放,而是质膜上的信号分子与靶细胞质膜上的受体分子相互作用产生相应的生理变化的过程,又称细胞间接触依赖性通讯或直接通讯,如T淋巴细胞和B淋巴细胞的结合。膜表面分子接触通讯方式可分为细胞-细胞黏着、细胞-基质黏着两种类型。接触性依赖通讯方式在胚胎发育过程中可以决定组织内相邻细胞的分化方向。例如,在胚胎发育过程中,最初相邻的胚胎上皮细胞层中的细胞是彼此相同的,但随着胚胎发育,当某个上皮细胞独立分化成神经元之后,其邻近的细胞会受到抑制而不再分化为神经元。这其中的信号机制是独立分化成神经元的细胞通过膜结合的抑制信号分子Delta与邻近细胞膜受体结合,阻止邻近细胞分化为神经元。这种类似的机制在细胞分化过程中发挥重要作用^[41]。

3 细胞衰老与细胞通讯

3.1 可溶性衰老相关分泌表型(sSASP)的细胞通讯

sSASP对组织稳态是一把双刃剑,需要被严格调控。持续的DNA损伤反应是sSASP的主要驱动因素之一^[42]。sSASP主要受两个调控因素的激活: NF- κ B和C/EBP β ,其中转录因子GATA4调控NF- κ B^[43]。sSASP也可被不依赖非典型DNA损伤反应p38 MAPK^[44]和胞质染色质片段(CCFs)所诱导。这些在衰老过程中从细胞核中释放出来DNA片段可以激活干扰素基因(STING)通路的抗病毒环状GMP-

AMP合酶(cGAS)刺激因子^[45,46]。p38 MAPK和CCF都是通过NF- κ B信号激活sSASP。sSASP也受激活的炎症小体调控,通过白介素-1(IL-1)信号和IL-1 α 表达介导旁分泌衰老信号^[47]。mTOR可以在IL-1A转录后选择性调控多个sSASP,也可以通过蛋白合成因子4EBP1调控丝裂原活化蛋白激酶激活蛋白激酶2(MK2)调控sSASP^[48,49]。sSASP也受表观遗传改变调节。研究发现,逆转录转座因子LINE-1在细胞衰老和个体衰老过程中被抑制,进而激活cGAS/STING以及sSASP^[50]。sSASP还受染色质重塑以及BRD4向sSASP基因附近超增强子的招募的调控^[51]。总之sSASP需受严格调控因为功能异常表达和释放会导致病理状态。

研究发现,sSASP包含两种功能:一类是富含抗炎转化生长因子- β (TGF- β)的sSASP。这类sSASP受膜结合蛋白NOTCH1调控,NOTCH1在衰老初始阶段表达增加并介导C/EBP β 抑制。第二类是随着时间的推移NOTCH1表达降低并激活C/EBP蛋白,诱导产生促炎sSASP^[52]。研究发现,sSASP通过IL-8和IL-6及其相应受体以自分泌方式来加强稳定的细胞周期抑制^[53,54]。sSASP还通过旁分泌方式影响多种细胞类型,既可以诱导原代成纤维细胞和上皮细胞衰老^[47],又可以促进癌症细胞的肿瘤发生^[55]。sSASP还通过先天和适应性组织反应发挥旁分泌作用,将衰老细胞从组织中清除,维持组织稳态^[56,57]。有研究还发现,sSASP对组织再生^[58]、细胞可塑性^[59]和干性维持^[60]都十分关键。

3.2 新型衰老相关分泌表型的细胞通讯

经典的SASP主要集中在衰老细胞分泌的可溶性因子、生长因子和细胞外基质重塑酶。SASP新成员包括细胞外囊泡(EVs)、非细胞代谢物、离子等。EVs是所有细胞可释放的一种脂膜囊泡,可在绝大多数生物流体中发现,其中外泌体是直径为30~150 nm的微小囊泡^[61]。最初学者认为,EVs是细胞释放非必需物质的一种机制,目前发现它是一种完善的细胞间通讯机制。研究发现,衰老细胞比增殖细胞释放更多EVs(evSASP),且这些EVs作为细胞间通信介质会诱导健康细胞旁分泌衰老^[62-64]。尽管机制不清,但衰老细胞来源的EVs富集了数种miRNAs、干扰素相关蛋白和抗凋亡蛋白^[65,66]。Du等^[67]通过体内和体外方法测试外泌体环状RNA

circ-Foxo3在衰老中的作用,发现在老年患者和衰老模型小鼠中血管的外泌体circ-Foxo3高表达,体外实验则表明,过多的circ-Foxo3表达可能会阻止抗衰老蛋白ID1和转录因子E2F1核转移,导致小鼠胚胎成纤维细胞衰老。与之相反,使circ-Foxo3沉默则可以抑制小鼠胚胎成纤维细胞衰老。相反,EphA2介导的来自衰老细胞的EVs具有促肿瘤作用,增加了evSASP的复杂性^[68]。代谢物是指细胞和组织中具有代谢活性的小分子化学副产物,一些代谢物已成为细胞衰老、衰老和衰老相关疾病的标志物^[69]。研究发现,EVs内有代谢物调控因子,证明EVs具有内在代谢活性。有研究发现,NAD⁺的调节因子,即细胞外烟酰胺磷酸核糖转移酶(eNAMPT),存在于EVs中,且随着年龄增加而降低。而在受体细胞中含有eNAMPT的EVs可升高NAD⁺水平,延缓小鼠衰老并延长寿命^[70]。研究还发现,年轻和老年人的细胞外代谢谱存在差异。例如,大于74岁的老年人血液中与抗氧化剂、氧化还原和肌肉维持相关的代谢产物减少^[71]。此外,有研究发现,在衰老细胞中与氧化应激有关的柠檬酸盐和代谢物增加^[72],而柠檬酸盐与血液中的铁有关。铁的水平在衰老和衰老相关疾病,例如阿尔茨海默氏症和帕金森氏症中通常会升高,导致活性氧(ROS)产生。衰老细胞释放的高能代谢物:活性氧、乳酸、酮、谷氨酰胺和一氧化氮(NO),会产生周围毒性微环境^[73]。脂质介质涉及与抗炎和促炎机制有关的分子家族,这些机制也能增强微生物清除率^[74]。研究发现,与肥胖相关的肠道微生物组分脂磷壁酸(lipoteichoic acid, LTA)和脱氧胆酸(DCA)会诱导肝星状细胞(HSCs)衰老,进而促进肝癌(HCC)进展^[75,76]。LTA通过COX-2诱导脂质代谢产物前列腺素E2(PGE2)释放可以抑制抗肿瘤免疫。

3.3 非分泌型细胞通讯

近分泌信号(Juxtacrine signaling)传导是一种涉及以配体-受体结合为特征细胞间通讯方式。衰老细胞与邻近细胞间也可以通过细胞与细胞或近分泌方式进行通讯。例如,IL-1A既是可溶性因子旁分泌衰老的主要调节因子,也调节近分泌衰老^[77]。表达具有膜结合能力IL-1A的衰老细胞,可以通过与IL-1R相互作用来调控IL-6和IL-8。具有

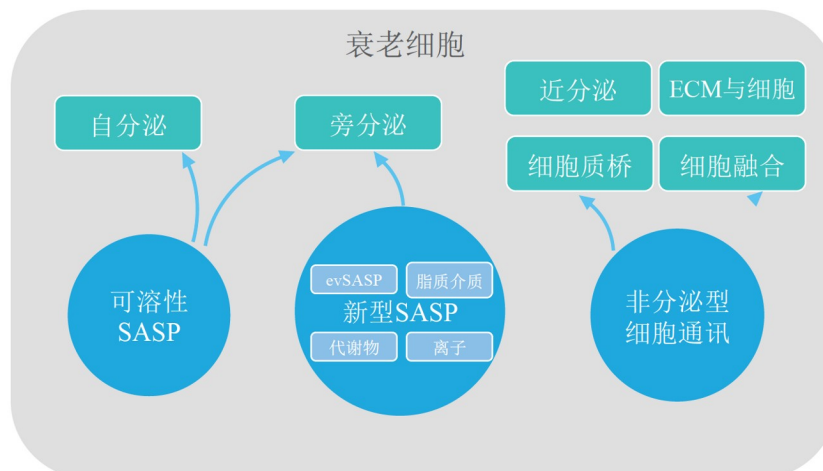


图1 衰老细胞中的细胞通讯方式

膜结合能力的NOTCH1可调控高度动态的SASP组成。尽管NOTCH1最初驱动富含TGF- β 分泌体的经典细胞间通讯,但它也通过近分泌NOTCH1/JAG通路介导细胞间接触而促进衰老^[78],这种衰老被定义为继发性近分泌衰老,而NOTCH1对于介导细胞间信号传递衰老必不可少。众所周知,sSASP诱导的ECM重塑和硬化会改变衰老过程中免疫细胞的募集。尽管人们认为衰老细胞分泌多种ECM重塑蛋白,但衰老细胞与ECM的相互作用尚不清楚。在伤口愈合、炎症、纤维化、心脏再生和癌症过程中整合素 $\alpha 6 \beta 1$ 和基质细胞蛋白CCN1之间互作会诱导衰老,激活ROS^[79-82]。研究还发现,整合素 $\alpha v \beta 3$ 通过细胞自主和非细胞自主方式激活TGF- β 通路诱导衰老^[83,84]。尽管ECM诱导了ROS释放,但未引起DNA损伤,提示ECM与细胞间可能通过不同互作机制诱导细胞衰老。细胞间融合是另一种可被融合蛋白异常表达或病毒感染所诱导的细胞间通讯方式^[85]。它在融合反应中诱导衰老,不仅在原代细胞衰老中而且在癌细胞中介导免疫反应。研究发现,在癌细胞中通过融合诱导衰老在一定程度上需要p53,但机制不明^[86]。化疗激活癌细胞衰老,刺激它们“吞噬”邻近细胞并通过溶酶体进行清除,为这些细胞提供物质和能量以维持衰老细胞所需的高代谢能力^[87]。细胞质桥是让相邻细胞间进行时空互作的膜延伸,可以进行生物物质交换,包括RNA、蛋白质,甚至细胞器(例如线粒体和溶酶体)^[88,89]。目前这种细胞间物质转移已在多种细胞类型中发现,如神经元、癌细

胞、免疫细胞和衰老细胞。Biran等^[88]通过对细胞培养中的氨基酸进行反式稳定同位素标记(SILAC),发现衰老细胞通过细胞质桥将蛋白质物质转移到自然杀伤细胞,介导其激活并增加细胞毒性。这种蛋白质转移也会发生在体内,但需明确是通过细胞质桥还是其他细胞间通讯介导(图1)。

4 总结与展望

细胞衰老之后细胞本身的形态功能会发生改变以及其通讯功能也随之改变,衰老细胞分泌的细胞因子会驱使邻近细胞发生衰老或者其他病理变化,导致组织乃至个体易发生衰老相关疾病。故逆转细胞衰老状态、切断衰老细胞分泌因子的通讯功能、清除衰老细胞对延缓机体衰老、治疗衰老相关疾病是未来极有潜力的研究方向。值得注意的是,衰老细胞的细胞间通讯要比最初想象的复杂很多,并不完全依赖sSASP,还有新发现的SASP、非分泌型以及其他尚未确定的通讯方式。因此,探索细胞衰老的细胞间通讯的研究具有重要意义。

参考文献

- [1] Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res*, 1961, 25(3): 585-621
- [2] Karatza C, Stein WD, Shall S. Kinetics of *in vitro* ageing of mouse embryo fibroblasts. *J Cell Sci*, 1984, 65(1): 163-175
- [3] Hayflick L. Aging under glass. *Mutat Res*, 1991, 256(2-6): 69-80
- [4] von Kobbe C. Cellular senescence: a view throughout

- organismal life. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75(19): 3553-3567
- [5] Hu Y, Fryatt GL, Ghorbani M, et al. Replicative senescence dictates the emergence of disease-associated microglia and contributes to A β pathology. *Cell Rep*, 2021, 35(10): 109228
- [6] Wu Z, Shi Y, Lu M, et al. METTL3 counteracts premature aging via m6A-dependent stabilization of MIS12 mRNA. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48(19): 11083-11096
- [7] Toussaint O, Medrano EE, von Zglinicki T. Cellular and molecular mechanisms of stress-induced premature senescence (SIPS) of human diploid fibroblasts and melanocytes. *Exp Gerontol*, 2000, 35(8): 927-945
- [8] Blagosklonny MV. Program-like aging and mitochondria: Instead of random damage by free radicals. *J Cell Biochem*, 2007, 102(6): 1389-1399
- [9] de Magalhães JP, Church GM. Genomes optimize reproduction: aging as a consequence of the developmental program. *Physiology*, 2005, 20(4): 252-259
- [10] van Deursen JM. The role of senescent cells in ageing. *Nature*, 2014, 509(7501): 439-446
- [11] Ogrodnik M. Cellular aging beyond cellular senescence: Markers of senescence prior to cell cycle arrest *in vitro* and *in vivo*. *Aging Cell*, 2021, 20(4): e13338
- [12] Coppe JP, Patil CK, Rodier F, et al. Senescence-associated secretory phenotypes reveal cell-nonautonomous functions of oncogenic RAS and the p53 tumor suppressor. *PLoS Biol*, 2008, 6(12): 2853-2868
- [13] Ortiz-Montero P, Londoño-Vallejo A, Vernot JP. Senescence-associated IL-6 and IL-8 cytokines induce a self- and cross-reinforced senescence/inflammatory milieu strengthening tumorigenic capabilities in the MCF-7 breast cancer cell line. *Cell Commun Signal*, 2017, 15(1): 17
- [14] Wiggins KA, Parry AJ, Cassidy LD, et al. IL-1 α cleavage by inflammatory caspases of the noncanonical inflammatory controls the senescence-associated secretory phenotype. *Aging Cell*, 2019, 18(3): e12946
- [15] Rana T, Jiang C, Liu G, et al. PAI-1 regulation of TGF- β 1-induced alveolar type II cell senescence, SASP secretion, and SASP-mediated activation of alveolar macrophages. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2020, 62(3): 319-330
- [16] Hwang HJ, Lee YR, Kang D, et al. Endothelial cells under therapy-induced senescence secrete CXCL11, which increases aggressiveness of breast cancer cells. *Cancer Lett*, 2020, 490: 100-110
- [17] Casella D, Palumbo P, Sandroni S, et al. Positive ROS (reactive oxygen species) modulator engineered device support skin treatment in locally advanced breast cancer (LABC) enhancing patient quality of life. *J Clin Med*, 2021, 11(1): 126
- [18] Perrone S, Lotti F, Geronzi U, et al. Oxidative stress in cancer-prone genetic diseases in pediatric age: the role of mitochondrial dysfunction. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 1-7
- [19] Ebeid DE, Khalafalla FG, Broughton KM, et al. Pim1 maintains telomere length in mouse cardiomyocytes by inhibiting TGF β signalling. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(1): 201-211
- [20] Zhang L, Liu M, Liu W, et al. Th17/IL-17 induces endothelial cell senescence via activation of NF- κ B/p53/Rb signaling pathway. *Lab Invest*, 2021, 101(11): 1418-1426
- [21] Lundblad V, Szostak JW. A mutant with a defect in telomere elongation leads to senescence in yeast. *Cell*, 1989, 57(4): 633-643
- [22] Diao C, Guo P, Yang W, et al. SPT6 recruits SMD1 to co-activate human telomerase reverse transcriptase to promote colon cancer progression. *Mol Oncol*, 2021, 15(4): 1180-1202
- [23] Hong H, Xiao J, Guo Q, et al. Cycloastragenol and Astragaloside IV activate telomerase and protect nucleus pulposus cells against high glucose-induced senescence and apoptosis. *Exp Ther Med*, 2021, 22(5): 1326
- [24] Serrano M, Lin AW, McCurrach ME, et al. Oncogenic ras provokes premature cell senescence associated with accumulation of p53 and p16INK4a. *Cell*, 1997, 88(5): 593-602
- [25] Zhu J, Woods D, McMahon M, et al. Senescence of human fibroblasts induced by oncogenic Raf. *Genes Dev*, 1998, 12(19): 2997-3007
- [26] Lin AW, Barradas M, Stone JC, et al. Premature senescence involving p53 and p16 is activated in response to constitutive MEK/MAPK mitogenic signaling. *Genes Dev*, 1998, 12(19): 3008-3019
- [27] Michaloglou C, Vredeveld LCW, Soengas MS, et al. BRAFE600-associated senescence-like cell cycle arrest of human naevi. *Nature*, 2005, 436(7051): 720-724
- [28] Jasin M. Homologous repair of DNA damage and tumorigenesis: the BRCA connection. *Oncogene*, 2002, 21(58): 8981-8993
- [29] Liu Y, Li Z, Zhang M, et al. Rolling-translated EGFR variants sustain EGFR signaling and promote glioblastoma tumorigenicity. *Neuro Oncol*, 2021, 23(5): 743-756
- [30] Zhang J, He L, Wang A, et al. Responses of bitter melon saponins to oxidative stress and aging via the IIS pathway linked with *sir-2.1* and *hlh-30*. *J Food Biochem*, 2022, 46(12): e14456
- [31] Guo Y, Jia X, Cui Y, et al. Sirt3-mediated mitophagy regulates AGEs-induced BMSCs senescence and senile

- osteoporosis. *Redox Biol*, 2021, 41: 101915
- [32] Ovadya Y, Landsberger T, Leins H, et al. Impaired immune surveillance accelerates accumulation of senescent cells and aging. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 5435
- [33] Pant V, Xiong S, Chau G, et al. Distinct downstream targets manifest p53-dependent pathologies in mice. *Oncogene*, 2016, 35(44): 5713-5721
- [34] Van Skike CE, Lin A, Roberts Burbank R, et al. mTOR drives cerebrovascular, synaptic, and cognitive dysfunction in normative aging. *Aging Cell*, 2020, 19(1): e13057
- [35] Zhao X, Zeng Z, Gaur U, et al. Metformin protects PC12 cells and hippocampal neurons from H₂O₂-induced oxidative damage through activation of AMPK pathway. *J Cell Physiol*, 2019, 234(9): 16619-16629
- [36] Mortimer RK, Johnston JR. Life span of individual yeast cells. *Nature*, 1959, 183(4677): 1751-1752
- [37] De Vusser K, Winckelmans E, Martens D, et al. Intrarenal arteriosclerosis and telomere attrition associate with dysregulation of the cholesterol pathway. *Aging*, 2020, 12(9): 7830-7847
- [38] Bougouin W, Slimani K, Renaudier M, et al. Epinephrine versus norepinephrine in cardiac arrest patients with post-resuscitation shock. *Intensive Care Med*, 2022, 48(3): 300-310
- [39] Giavridis T, van der Stegen SJC, Eyquem J, et al. CAR T cell-induced cytokine release syndrome is mediated by macrophages and abated by IL-1 blockade. *Nat Med*, 2018, 24(6): 731-738
- [40] Liu S, Zhao Y, Liu H, et al. miR-301-3p directly regulates *Cx43* to mediate the development of gastric cancer. *J Int Med Res*, 2021, 49(9): 030006052110331
- [41] Dietrich B, Haider S, Meinhardt G, et al. WNT and NOTCH signaling in human trophoblast development and differentiation. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(6): 292
- [42] Rodier F, Coppé JP, Patil CK, et al. Persistent DNA damage signalling triggers senescence-associated inflammatory cytokine secretion. *Nat Cell Biol*, 2009, 11(8): 973-979
- [43] Kang C, Xu Q, Martin TD, et al. The DNA damage response induces inflammation and senescence by inhibiting autophagy of GATA4. *Science*, 2015, 349(6255): aaa5612
- [44] Freund A, Patil CK, Campisi J. p38MAPK is a novel DNA damage response-independent regulator of the senescence-associated secretory phenotype. *EMBO J*, 2011, 30(8): 1536-1548
- [45] Glück S, Guey B, Gulen MF, et al. Innate immune sensing of cytosolic chromatin fragments through cGAS promotes senescence. *Nat Cell Biol*, 2017, 19(9): 1061-1070
- [46] Dou Z, Ghosh K, Vizioli MG, et al. Cytoplasmic chromatin triggers inflammation in senescence and cancer. *Nature*, 2017, 550(7676): 402-406
- [47] Acosta JC, Banito A, Wuestefeld T, et al. A complex secretory program orchestrated by the inflammasome controls paracrine senescence. *Nat Cell Biol*, 2013, 15(8): 978-990
- [48] Herranz N, Gallage S, Mellone M, et al. mTOR regulates MAPKAPK2 translation to control the senescence-associated secretory phenotype. *Nat Cell Biol*, 2015, 17(9): 1205-1217
- [49] Laberge RM, Sun Y, Orjalo AV, et al. MTOR regulates the pro-tumorigenic senescence-associated secretory phenotype by promoting IL1A translation. *Nat Cell Biol*, 2015, 17(8): 1049-1061
- [50] De Cecco M, Ito T, Petrashen AP, et al. L1 drives IFN in senescent cells and promotes age-associated inflammation. *Nature*, 2019, 566(7742): 73-78
- [51] Tasdemir N, Banito A, Roe JS, et al. BRD4 connects enhancer remodeling to senescence immune surveillance. *Cancer Discov*, 2016, 6(6): 612-629
- [52] Hoare M, Ito Y, Kang TW, et al. NOTCH1 mediates a switch between two distinct secretomes during senescence. *Nat Cell Biol*, 2016, 18(9): 979-992
- [53] Acosta JC, O'Loughlen A, Banito A, et al. Chemokine signaling via the CXCR2 receptor reinforces senescence. *Cell*, 2008, 133(6): 1006-1018
- [54] Kuilman T, Michaloglou C, Vredeveld LCW, et al. Oncogene-induced senescence relayed by an interleukin-dependent inflammatory network. *Cell*, 2008, 133(6): 1019-1031
- [55] Demaria M, O'Leary MN, Chang J, et al. Cellular senescence promotes adverse effects of chemotherapy and cancer relapse. *Cancer Discov*, 2017, 7(2): 165-176
- [56] Kang TW, Yevsa T, Woller N, et al. Senescence surveillance of pre-malignant hepatocytes limits liver cancer development. *Nature*, 2011, 479(7374): 547-551
- [57] Xue W, Zender L, Miething C, et al. Senescence and tumour clearance is triggered by p53 restoration in murine liver carcinomas. *Nature*, 2007, 445(7128): 656-660
- [58] Mosteiro L, Pantoja C, Alcazar N, et al. Tissue damage and senescence provide critical signals for cellular reprogramming *in vivo*. *Science*, 2016, 354(6315): aaf4445
- [59] Ritschka B, Storer M, Mas A, et al. The senescence-associated secretory phenotype induces cellular plasticity and tissue regeneration. *Genes Dev*, 2017, 31(2): 172-183
- [60] Milanovic M, Fan DNY, Belenki D, et al. Senescence-associated reprogramming promotes cancer stemness. *Nature*, 2018, 553(7686): 96-100
- [61] van Niel G, D'Angelo G, Raposo G. Shedding light on the

- cell biology of extracellular vesicles. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(4): 213-228
- [62] Takahashi A, Okada R, Nagao K, et al. Exosomes maintain cellular homeostasis by excreting harmful DNA from cells. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 15287
- [63] Borghesan M, Fafián-Labora J, Eleftheriadou O, et al. Small extracellular vesicles are key regulators of non-cell autonomous intercellular communication in senescence via the interferon protein IFITM3. *Cell Rep*, 2019, 27(13): 3956-3971
- [64] Zhao T, Sun F, Liu J, et al. Emerging role of mesenchymal stem cell-derived exosomes in regenerative medicine. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2019, 14(6): 482-494
- [65] Terlecki-Zaniewicz L, Lämmermann I, Latreille J, et al. Small extracellular vesicles and their miRNA cargo are anti-apoptotic members of the senescence-associated secretory phenotype. *Aging*, 2018, 10(5): 1103-1132
- [66] Zhang Y, Kim MS, Jia B, et al. Hypothalamic stem cells control ageing speed partly through exosomal miRNAs. *Nature*, 2017, 548(7665): 52-57
- [67] Du WW, Yang W, Chen Y, et al. Foxo3 circular RNA promotes cardiac senescence by modulating multiple factors associated with stress and senescence responses. *Eur Heart J*, 2017, 38(18): 1402-1412
- [68] Takasugi M, Okada R, Takahashi A, et al. Small extracellular vesicles secreted from senescent cells promote cancer cell proliferation through EphA2. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 15729
- [69] Patti GJ, Yanes O, Siuzdak G. Metabolomics: the apogee of the omics trilogy. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13(4): 263-269
- [70] Yoshida M, Satoh A, Lin JB, et al. Extracellular vesicle-contained eNAMPT delays aging and extends lifespan in mice. *Cell Metab*, 2019, 30(2): 329-342.e5
- [71] Chaleckis R, Murakami I, Takada J, et al. Individual variability in human blood metabolites identifies age-related differences. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(16): 4252-4259
- [72] James EL, Michalek RD, Pitiyage GN, et al. Senescent human fibroblasts show increased glycolysis and redox homeostasis with extracellular metabolomes that overlap with those of irreparable DNA damage, aging, and disease. *J Proteome Res*, 2015, 14(4): 1854-1871
- [73] Fane M, Weeraratna AT. How the ageing microenvironment influences tumour progression. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(2): 89-106
- [74] Serhan CN. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature*, 2014, 510(7503): 92-101
- [75] Loo TM, Kamachi F, Watanabe Y, et al. Gut microbiota promotes obesity-associated liver cancer through PGE2-mediated suppression of antitumor immunity. *Cancer Discov*, 2017, 7(5): 522-538
- [76] Yoshimoto S, Loo TM, Atarashi K, et al. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. *Nature*, 2013, 499(7456): 97-101
- [77] Orjalo AV, Bhaumik D, Gengler BK, et al. Cell surface-bound IL-1 α is an upstream regulator of the senescence-associated IL-6/IL-8 cytokine network. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(40): 17031-17036
- [78] Parry AJ, Hoare M, Bihary D, et al. NOTCH-mediated non-cell autonomous regulation of chromatin structure during senescence. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 1840
- [79] Kim KH, Chen CC, Monzon RI, et al. Matricellular Protein CCN1 promotes regression of liver fibrosis through induction of cellular senescence in hepatic myofibroblasts. *Mol Cell Biol*, 2013, 33(10): 2078-2090
- [80] Jun JI, Lau LF. The matricellular protein CCN1 induces fibroblast senescence and restricts fibrosis in cutaneous wound healing. *Nat Cell Biol*, 2010, 12(7): 676-685
- [81] Feng T, Meng J, Kou S, et al. CCN1-induced cellular senescence promotes heart regeneration. *Circulation*, 2019, 139(21): 2495-2498
- [82] Jun JI, Kim KH, Lau LF. The matricellular protein CCN1 mediates neutrophil efferocytosis in cutaneous wound healing. *Nat Commun*, 2015, 6(1): 7386
- [83] Rapisarda V, Borghesan M, Miguela V, et al. Integrin beta 3 regulates cellular senescence by activating the TGF- β pathway. *Cell Rep*, 2017, 18(10): 2480-2493
- [84] Borghesan M, O'Loughlen A. Integrins in senescence and aging. *Cell Cycle*, 2017, 16(10): 909-910
- [85] Duelli D, Lazebnik Y. Cell-to-cell fusion as a link between viruses and cancer. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7(12): 968-976
- [86] Chuprin A, Gal H, Biron-Shental T, et al. Cell fusion induced by ERVWE1 or measles virus causes cellular senescence. *Genes Dev*, 2013, 27(21): 2356-2366
- [87] Tonnessen-Murray CA, Frey WD, Rao SG, et al. Chemotherapy-induced senescent cancer cells engulf other cells to enhance their survival. *J Cell Biol*, 2019, 218(11): 3827-3844
- [88] Biran A, Perelmutter M, Gal H, et al. Senescent cells communicate via intercellular protein transfer. *Genes Dev*, 2015, 29(8): 791-802
- [89] Davis DM, Sowinski S. Membrane nanotubes: dynamic long-distance connections between animal cells. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2008, 9(6): 431-436