

生物衰老的主要分子机制概述

张维, 王红芳, 胥保华*

山东农业大学动物科技学院, 山东 泰安 271018

摘要: 衰老是一种包括生理性衰老和病理性衰老的正常自然规律, 与其他生物过程一样, 受一些信号通路和分子机制的调控。研究发现调控生物衰老机制的信号通路之间存在相互作用。综述了胰岛素通路、雷帕霉素通路及 Sirtuins 家族这 3 种与自噬相关的延缓衰老的经典信号通路, 总结了氧化应激、细胞衰老、免疫衰老等影响机体衰老的主要原因及方式, 希望在此基础上发现新的互作通路, 探索出更多新颖的分子机制和方法以预防、延缓或减轻多种与衰老相关的疾病。

关键词: 衰老; 信号通路; 分子机制

DOI: 10.19586/j.2095-2341.2022.0170

中图分类号: Q419 文献标志码: A

Overview of the Main Molecular Mechanisms of Biological Aging

ZHANG Wei, WANG Hongfang, XU Baohua*

College of Animal Science and Technology, Shandong Agricultural University, Shandong Taian 271018, China

Abstract: Aging is a normal natural law including physical aging and pathological aging. Like other biological processes, it is regulated by some signaling pathways and molecular mechanisms. Through the research on the mechanism of regulating biological aging, it is found that the signaling pathways interact with each other. This paper reviewed three classical signal pathways related to autophagy and delaying aging, including insulin pathway, rapamycin pathway and Sirtuins family, and summarized the main causes and ways of oxidative stress, cell aging and immune aging affecting aging, hoping to discover new interaction pathways and explore more novel molecular mechanisms and methods to prevent, delay or reduce a variety of diseases related to aging.

Key words: aging; signaling pathway; molecular mechanism

生物体衰老是一个复杂的生物学变化过程, 主要是机体结构和功能随着时间的推进发生渐进性的老化与衰退, 其本质是机体内分子、细胞和器官发生老化或疾病, 最终导致生物体死亡^[1-2]。了解衰老背后的调控机制一直是生物学家面临的挑战。从过去到现在, 人们一直在探索调控衰老的机制, 直到 1939 年发现了限制热量摄入可延长小鼠的寿命^[3], 这成为衰老研究过程的一个里程碑, 证明了衰老是可调控的。20 世纪 90 年代, 衰老生物学在延长多细胞模式生物寿命基因鉴定方面获得了新的发现与进展。近年来, 随着基础生物学的不断进步, 某些长寿基因、长寿因子、衰老细胞

清除、干细胞修复以及某些衰老通路的发现, 使得衰老生物学的研究取得了令人瞩目的成就。

有研究表明, 刺激自噬活性升高可以延缓衰老。通过研究自噬调控衰老的途径, 发现胰岛素/胰岛素样生长因子信号通路 (insulin/insulin-like growth factor signaling pathway, IIS)、哺乳动物雷帕霉素蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路、Sirtuin 通路均发挥了重要作用^[4], 并且这三大通路之间也彼此互作。此外, 氧化应激、细胞衰老与免疫衰老也会导致生物体衰老, 了解发生氧化应激的诱导因素、细胞衰老的发生过程、促炎反应与免疫衰老之间的关系有助于

收稿日期: 2022-10-21; 接受日期: 2023-01-12

基金项目: 国家自然科学基金项目 (32272937); 国家自然科学基金青年项目 (32102607)。

联系方式: 张维 E-mail: zw15369312856@163.com; * 通信作者 胥保华 E-mail: bhxu@sdaa.edu.cn

探析干预衰老的措施。通过对信号通路调节衰老的途径、信号通路之间的互作关系、细胞衰老与免疫衰老的发生过程、清除衰老细胞、衰老免疫细胞方法等的了解,有助于我们探索新方法,找到新出路,干预生物体衰老相关疾病的发生,更好地调控生物体衰老。

1 信号通路对衰老的影响

1.1 胰岛素信号通路

胰岛素/IGF-1 信号通路是第一个被证实能够影响衰老的通路^[4]。研究发现,胰岛素/胰岛素样生长因子-1 信号通路(IIS)可以调控线虫、昆虫和哺乳动物的衰老过程,并且所涉及的衰老同源基因也存在于单细胞酵母中^[5-7],表明 IIS 在生物衰老调控中具有高度保守性。自噬过程(细胞器再回收过程)是有力的抗衰老机制,而自噬活性水平的降低部分是 IIS 失调的结果,IIS 通路的激活可以通过 AKT 激活 mTOR 或抑制叉头框蛋白 FOXO (forkhead box O transcription factor, FOXO) 信号来抑制自噬^[8]。AGE-1 和 daf-2 是 IIS 通路中两个关键上游组成部分,在秀丽隐杆线虫中发现,抑制 daf-2 或 age-1 可以显著延长寿命^[9-11]。而 daf-2 突变又能增加线粒体中 Mn-SOD 的表达和过氧化氢酶的作用,从而降低代谢率和延长寿命。众所周知,超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)可以清除氧自由基,降低其对机体的氧化损伤,从而延长寿命。在线虫上,研究揭示了 IIS 与抗氧化系统互作的机制,Rutin 通过胰岛素/IGF-1 (IIS)/DAF-16/FOXO 信号通路诱导抗氧化防御蛋白,增加自噬活性,延缓衰老,预防年龄相关的疾病发生^[12]。DAF-16 是一种细胞核转录因子,作为 IIS 与抗氧化系统互作的“桥梁”,也是哺乳动物叉头转录因子 FOXO (forkhead box O transcription factor, FOXO) 的同源类似物。激活 IIS 可以使 FOXO 蛋白磷酸化,从而抑制 FOXO 向细胞核的迁移,使其定位于细胞质;相反地,抑制胰岛素信号通路可以促进 FOXO 的细胞核定位^[13]。只有当其迁移至细胞核时,才能激活下游大量的长寿相关基因的转录,包括抗氧化酶基因、热激蛋白基因等^[14],其中抗氧化酶可通过清除活性氧(reactive oxygen species, ROS)延缓衰老。热休克因子 HSF-1 也是 IIS 下游关键的转录因子,HSF-1 可以

介导 TOR 信号通路下游核糖体 S6 激酶(S6K)的突变导致自噬水平升高,从而延长秀丽隐杆线虫的寿命^[8]。这些研究结果提示,IIS 信号通路可与抗氧化系统互作诱导自噬水平升高,从而延缓衰老。

1.2 雷帕霉素信号通路

从酵母到小鼠,抑制雷帕霉素(TOR)信号通路能够延长寿命已经在许多物种中得以验证^[15-16]。在哺乳动物中,TOR 基因被称为 mTOR,其对衰老的调控作用同样已经得到证实。mTOR 是一种非典型丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,属于磷酸肌醇-3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)家族,与多种蛋白相互作用形成 2 个不同的复合物,分别为 mTOR 复合物 1(mTORC1)和 mTOR 复合物 2(mTORC2)。mTORC1 对雷帕霉素敏感,可以调节细胞生长、增殖、发育、自噬、先天性和适应性免疫反应以及寿命^[17],而 mTORC2 对雷帕霉素不敏感,主要参与调控细胞存活和细胞骨架结构^[18]。mTORC2 通过磷酸化促进 FOXO1 和 FOXO3 向细胞质迁移,阻止其向细胞核迁移,从而抑制下游大量的长寿相关基因的表达,说明 mTOR 负面调节 FOXO。在线虫中,抑制 TOR 通路会激活胰岛素 IGF-1 通路,也能够发挥 DAF-16/FOXO 通路延长寿命的功能^[19-20]。研究表明,蛋氨酸代谢物(同型半胱氨酸)可以激活 mTORC1,并且同型半胱氨酸随着时间的推进不断累积^[21],这也说明了 mTORC1 活性与衰老呈正相关。mTORC1 活性的增加会导致自噬的活性随年龄的增长而下降。自噬的激活是 mTORC1 对衰老的调控机制之一,在调控衰老方面起着关键作用^[22]。秀丽隐杆线虫中,TOR 信号的失活会导致自噬水平的升高,使其寿命延长 2 倍以上^[23]。在延龄草总皂甙(trillium tschonoskii maxim, TTM)的干预下,发现 TTM 可以通过下调 mTOR 改善 D-半乳糖导致的衰老大鼠的学习记忆能力下降的情况,挽救自噬功能障碍,发挥抗衰老作用^[24]。雷帕霉素作为经典的 mTOR 抑制剂,可以通过激活自噬的发生显著延缓衰老^[25]。

1.3 Sirtuins 家族

Sirtuins 属于 NAD⁺ 依赖蛋白脱酰基酶家族,包括 Sirt1~Sirt7 共 7 个成员,在进化中具有高度保守性,调节包括基因组稳定性、代谢和寿命等许多细胞过程^[26]。线粒体 Sirtuins 可以预防神经退行

性变、心脏病和胰岛素抵抗^[27]等与年龄相关的疾病,还可以调节细胞代谢、线粒体稳态、自噬、氧化/抗氧化平衡和衰老等^[28],并且已经证实其活性与酵母、果蝇、蠕虫和哺乳动物的寿命延长相关。与对照组相比,哺乳动物大脑中特异性表达 *SIRT1* 可显著延长小鼠的寿命^[29]。在线虫中,可以通过激活 DAF-16/FOXO 来实现 *sir-2.1* 基因过表达,从而延长寿命^[30-31]。氧化应激情况下,哺乳类动物体内 SIRT1 可通过 FOXO 蛋白去乙酰化激活大量应激耐受相关基因。在线虫中, SIRT1 具有相似效应,其可刺激 SIR-2.1 与 DAF-16 结合^[31],通过 *sir-2* 和 *daf-16* 依赖性途径延长寿命^[32]。SIRT1 还被证实可通过促进自噬小体的形成增加细胞自噬相关基因表达,从而延长寿命^[28]。SIRT1 负调控 mTOR 信号通路修复氧化应激诱导的自噬损伤,通过去乙酰化激活 FOXO3,使其作为 IIS 和 mTOR 通路的下游效应器,参与线粒体修复^[33]。由此可见,增加 SIRT1 的表达可以诱导自噬水平升高,从而延缓衰老。最新研究发现,一种植物多酚类复合物白藜芦醇(resveratrol)通过 Sirtuins 影响多种生物途径,可以延长饲喂高脂饮食小鼠的寿命,但对喂饲正常饮食的小鼠无作用^[34]。但是白藜芦醇与 Sirtuins 之间的互作关系尚不清楚。白藜芦醇是否可以激活 Sirtuins 从而对寿命产生影响并不清楚,但是有研究显示,白藜芦醇延长线虫寿命需要 *sir-2.1* 的激活。同样地,在哺乳类疾病模型中,白藜芦醇的作用机制均有赖于功能性 Sirtuins,因此,关于白藜芦醇与 Sirtuins 之间的互作关系仍需进一步深入探究。

2 氧化应激对衰老的影响

氧化应激是公认的生物衰老机制,其核心内容是机体代谢产生的活性氧(reactive oxygen species, ROS)攻击细胞内的大分子物质(包括 DNA、蛋白质、脂质等),造成氧化损伤,氧化损伤物质在体内的不断积累导致生物体的衰老^[35]。正常情况下,机体的抗氧化能力与不断产生的氧自由基之间保持着动态平衡,只要及时清除过多氧自由基,就能避免组织氧化损伤,但是如果氧自由基产生异常增多,超出了清除能力范围,或者机体抗氧化能力下降导致动态平衡被打破,就会引起组织的氧化损伤,诱发疾病,加速衰老^[36]。在衰老过程中

线粒体必然要遭到氧化破坏,线粒体功能丧失是衰老和年龄相关疾病的标志之一^[37]。衰老的自由基-线粒体理论阐述了线粒体是细胞生物氧化的主要部位,是产生氧自由基的主要场所,同时线粒体自身也是内源性自由基攻击的靶部位^[38]。例如,线粒体酶、线粒体膜及线粒体 DNA 生物功能大分子被氧自由基当作首要攻击靶标,引起线粒体酶氧化损伤、线粒体膜氧化损伤和线粒体 DNA 突变^[39]。患有线粒体遗传疾病的个体^[37]或线粒体 DNA 突变的小鼠^[40-41]均显示了过早衰老的表型。综上所述,当线粒体内自由基的产生和抗氧化防御机制平衡失调时,生物体内某些生物分子会发生氧化损伤并表现出过早衰老的生化和临床表现,而长寿动物则具有较强的对抗活性氧的能力以及更好的线粒体功能。

3 细胞衰老对衰老的影响

细胞衰老是指细胞在执行生命活动过程中,随着时间的推移,细胞增殖与分化的能力以及其他生理功能发生衰退的过程。细胞衰老是一种稳定的细胞周期阻滞状态,作为一种应对不同压力的防御机制^[42-43],是细胞生长发育的必然过程^[44]。20 世纪 60 年代,衰老细胞首次发现后就被假设为与年龄相关的再生能力丧失的细胞^[45],其特征主要表现为细胞增殖停滞、细胞凋亡抵抗和复杂的衰老相关分泌表型^[46]。衰老相关分泌表型^[47](senescence-associated secretory phenotype, SASP)主要是指衰老细胞分泌出大量的因子,推测与细胞衰老和炎症有关^[48]。免疫衰老诱导的炎症反应改变和干细胞功能受损^[49]可能与 SASP 因子的持续分泌^[50]有关。衰老过程中积累和分泌的 SASP 因子会促进炎症反应,改变细胞间通信并限制再生,从而导致组织功能障碍、脆弱和病变^[51-52]。在幼龄和老年小鼠体内移植少量衰老细胞会引起虚弱状态和缩短寿命^[53]。而清除小鼠衰老细胞能够缓解小鼠的虚弱症状,延缓衰老,并显著改善健康状况和延长寿命。科学家在清除衰老细胞与延缓细胞衰老方面进行了大量的研究工作。例如,限制饮食热量的成年小鼠体内,检测到细胞衰老分子标志物表达显著降低,衰老细胞数量减少^[54],热量限制可能是通过减少 ROS 的产生、刺激细胞自噬、增加去乙酰化酶 Sirtuins 的表达从而减少衰老

细胞的出现^[55]。免疫抑制剂雷帕霉素可通过与细胞内信号分子 mTOR 结合抑制 SASP 分子的表达,诱导衰老细胞发生自噬^[56]。FOXO 家族成员是一类多功能转录因子,可诱导细胞周期停滞和促进细胞自噬^[57]。FOXO4 与 P53 相互作用会激活 P21 蛋白导致细胞衰老,所以目前已经启动 FOXO 抑制剂研发工作以实现调控衰老细胞凋亡的目的^[58]。

4 免疫衰老对衰老的影响

衰老引起的免疫系统改变称为免疫衰老,主要表现在细胞免疫上。免疫细胞和干细胞同样在机体衰老过程中发挥着关键作用,国内外主要采用靶向免疫细胞的方法研究衰老^[59]。Rostamzadeh 等^[60]发现雷帕霉素能够刺激免疫细胞,维持体内稳态,促进自然杀伤细胞增殖,进而延缓免疫衰老。Yousefzadeh 等^[61]建立了内源性 DNA 损伤诱导的免疫细胞衰老模型,雷帕霉素不仅能清除衰老的免疫细胞,而且能提高模型的免疫功能。因此,靶向干预衰老免疫细胞是延缓衰老的有效途径。机体自然衰老过程中,促炎和抗炎抵消失衡,会出现低级化、慢性、系统性的炎症反应状态,该状态进行性增高的现象被称为炎性衰老^[62]。慢性炎症(inflammaging)是指生物体在衰老过程中,细胞和组织中炎症标志物水平升高,会导致慢性炎症的发生。慢性炎症引发的应对各种应激源的能力下降以及促炎状态逐步增加是整个衰老过程的主要特征,是由持续的抗炎反应和应激引起的。长期以来,大家对免疫衰老的认识一直停留在其对生物体的有害方面,因为它导致炎症反应以及降低抗体和细胞对抗感染的能力。近年来,许多科学家提出了新的理解与观点,从进化的角度看,它可以被认为是个体终身免疫中所导致的一种必要的适应。炎症可以被认为是一个适应性过程,因为它可以触发抗炎反应,即时解除危险警报^[63]。但与年龄相关疾病的发展是过度刺激促炎反应的结果,即无效的抗炎反应^[64],而寿命延长取决于刺激炎症途径的降低。也就是说,减少促炎反应的发生、具有良好的抗炎活性的个体能够减少与年龄相关炎症的增加,从而延缓衰老。

目前已被证实,自噬水平的升高可以延缓衰老。胰岛素/胰岛素样生长因子信号通路、雷帕霉

素蛋白信号通路、Sirtuin 通路和 FOXO 家族之间的相互作用可以提高自噬水平,延缓衰老。抑制 IIS 信号通路可以使 FOXO 定位于细胞核,激活大量抗氧化基因,还可以抑制 TOR 信号通路。而抑制 TOR 可以激活 DAF-16/FOXO,提高自噬水平,延缓衰老。Sirtuin 负调控 TOR 修复氧化应激诱导的自噬损伤,通过去乙酰化激活 FOXO,参与 IIS 和 mTOR 通路,完成线粒体修复,同时增加乙酰化酶 Sirtuins 表达还可以减少衰老细胞的出现。目前,已经有大量研究证明胰岛素信号通路(IIS)以 FOXO 为“桥梁”,免疫信号通路可以通过 Relish 和 Caudal 这 2 种转录因子与抗氧化系统结合,影响衰老。本团队在研究蜜蜂寿命中发现 Relish 和 Caudal 的 2 种转录因子与抗氧化基因存在明显的互作关系,目前正在进一步验证免疫系统启动抗氧化系统延缓衰老的分子机制。

5 展望

衰老是生物体随着时间的推进不可避免的过 程,但可以通过研究根据影响衰老的因素找到延缓衰老的方法。研究证明自噬在调控衰老中发挥着关键作用,自噬水平升高可以延缓衰老。IIS、mTOR 和 Sirtuins 信号通路是影响衰老的主要调节途径,它们的调节被证明可以延长寿命,并且这些通路可能需要自噬才能发挥作用。除此之外,自噬还与氧化应激、炎症、凋亡等密切相关,这为抗衰老研究提供了更广泛的思路。研究影响衰老的几大因素我们发现,氧化应激、细胞衰老、免疫衰老都是诱导因素,我们目前以及未来的工作将致力于减缓应激、清除衰老细胞、免疫细胞等研究工作中。基于这些研究,我们希望能通过药物或开发新药物、基因干预等方式延缓衰老进程。目前,衰老相关研究的主要问题如下。①关于衰老干预的研究较少且干预方法还不是很成熟,很难从中总结出一个共通的干预手段。衰老相关性试验大多是在一些常见模式生物(酿酒酵母、黑腹果蝇、秀丽隐杆线虫和小鼠)中进行,已经有 200 个基因以及包括胰岛素、氧化、免疫等在内的信号通路被鉴定与衰老相关。这些基因和通路并不是独立作用于衰老的,他们之间存在密切的联系。这提示我们今后的研究应该更多的关注衰老过程中基因与通路的相互作用,而不是只关注与寿命相

关的基因或者只描述某一种调节寿命的通路。
②用于研究衰老的模式动物种类也需要进一步发展和丰富。例如蜜蜂,它们是研究衰老的天然动物模型。雌性蜜蜂发育轨迹具有可塑性,同一枚受精卵,通过改变发育环境,即可发育成蜂王或者工蜂。有记载的蜂王最长寿命可达工蜂的20多倍,但二者的遗传物质并没有本质的区别,非常适合用于研究非遗传差异导致的衰老。希望未来能研究出更多的衰老调控机制,使衰老的干预调控成为基本手段。

参 考 文 献

- [1] GAO C, LI Q, YU J, *et al.* Endocrine pheromones couple fat rationing to dauer diapause through HNF4 α nuclear receptors[J]. *Sci. China Life Sci.*, 2021, 64(12): 2153-2174.
- [2] CAMPISI J, KAPAH P, LITHGOW G J, *et al.* From discoveries in ageing research to therapeutics for healthy ageing[J]. *Nature*, 2019, 571(7764): 183-192.
- [3] MCCAY C M, MAYNARD L A, SPERLING G, *et al.* Retarded growth, life span, ultimate body size and age changes in the albino rat after feeding diets restricted in calories[J]. *Nutr. Rev.*, 1975, 33(8): 241-243.
- [4] RUSSO G L, SPAGNUOLO C, RUSSO M, *et al.* Mechanisms of aging and potential role of selected polyphenols in extending healthspan[J/OL]. *Biochem. Pharmacol.*, 2020, 173: 113719 [2022-08-23]. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.113719>.
- [5] GUARENTE L, KENYON C. Genetic pathways that regulate ageing in model organisms[J]. *Nature*, 2000, 408(6809): 255-262.
- [6] LONGO V D, FINCH C E. Evolutionary medicine: from dwarf model systems to healthy centenarians[J]. *Science*, 2003, 299(5611): 1342-1346.
- [7] TATAR M, BARTKE A, ANTEBI A. The endocrine regulation of aging by insulin-like signals[J]. *Science*, 2003, 299(5611): 1346-1351.
- [8] KIM S S, LEE C K. Growth signaling and longevity in mouse models[J]. *BMB Rep.*, 2019, 52(1): 70-85.
- [9] FRIEDMAN D B, JOHNSON T E. A mutation in the age-1 gene in *Caenorhabditis elegans* lengthens life and reduces hermaphrodite fertility[J]. *Genetics*, 1988, 118(1): 75-86.
- [10] KENYON C, CHANG J, GENSCH E, *et al.* A *C. elegans* mutant that lives twice as long as wild type[J]. *Nature*, 1993, 366(6454): 461-464.
- [11] KLASS M R. A method for the isolation of longevity mutants in the nematode *Caenorhabditis elegans* and initial results[J]. *Mech. Ageing Dev.*, 1983, 22(3-4): 279-286.
- [12] CORDEIRO L M, MACHADO M L, SILVA F D A, *et al.* Rutin protects Huntington's disease through the insulin/IGF1 (IIS) signaling pathway and autophagy activity: study in *Caenorhabditis elegans* model[J/OL]. *Food Chem. Toxicol.*, 2020, 141: 111323[2022-09-01]. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111323>.
- [13] KENYON C J. The genetics of ageing[J]. *Nature*, 2010, 464(7288): 504-512.
- [14] VEECH R L, BRADSHAW P C, CLARKE K, *et al.* Ketone bodies mimic the life span extending properties of caloric restriction[J]. *IUBMB Life*, 2017, 69(5): 305-314.
- [15] KAPAH P, ZID B M, HARPER T, *et al.* Regulation of lifespan in *Drosophila* by modulation of genes in the TOR signaling pathway[J]. *Curr. Biol.*, 2004, 14(10): 885-890.
- [16] KAEBERLEIN M, POWERS R W, STEFFEN K K, *et al.* Regulation of yeast replicative life span by TOR and Sch9 in response to nutrients[J]. *Science*, 2005, 310(5751): 1193-1196.
- [17] CAPRI M, SANTORO A, GARAGNANI P, *et al.* Genes of human longevity: an endless quest[J]. *Curr. Vasc. Pharmacol.*, 2014, 12(5): 707-717.
- [18] LIU G Y, SABATINI D M. mTOR at the nexus of nutrition, growth, ageing and disease[J]. *Nat. Rev. Mol Cell Biol.*, 2020, 21(4): 183-203.
- [19] JIA K, CHEN D, RIDDLE D L. The TOR pathway interacts with the insulin signaling pathway to regulate *C. elegans* larval development, metabolism and life span[J]. *Development*, 2004, 131(16):3897-3906.
- [20] VELLAI T, TAKACS-VELLAI K, ZHANG Y, *et al.* Genetics: influence of TOR kinase on lifespan in *C. elegans*[J/OL]. *Nature*, 2003, 426(6967): 620[2022-09-01]. <https://doi.org/10.1038/426620a>.
- [21] SAXTON R A, SABATINI D M. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease[J]. *Cell*, 2017, 169(2): 361-371.
- [22] RUSSELL R C, YUAN H X, GUAN K L. Autophagy regulation by nutrient signaling[J]. *Cell Res.*, 2014, 24(1): 42-57.
- [23] ANTIKAINEN H, DRISCOLL M, HASPEL G, *et al.* TOR-mediated regulation of metabolism in aging[J]. *Aging Cell*, 2017, 16(6): 1219-1233.
- [24] WANG L, DU J, ZHAO F, *et al.* *Trillium tschonoskii* maxim saponin mitigates D-galactose-induced brain aging of rats through rescuing dysfunctional autophagy mediated by Rheb-mTOR signal pathway[J]. *Biomed. Pharmacother.*, 2018, 98: 516-522.
- [25] KENNEDY B K, LAMMING D W. The mechanistic target of rapamycin: the grand conductor of metabolism and aging[J]. *Cell Metab.*, 2016, 23(6): 990-1003.
- [26] VASSILOPOULOS A, FRITZ K S, PETERSEN D R, *et al.* The human sirtuin family: evolutionary divergences and functions[J]. *Hum. Genom.*, 2011, 5(5): 485-496.
- [27] VAN DEVEN R A H, SANTOS D, HAIGIS M C. Mitochondrial Sirtuins and molecular mechanisms of aging[J]. *Trends Mol. Med.*, 2017, 23(4): 320-331.
- [28] FANG E F, LAUTRUP S, HOU Y, *et al.* NAD(+) in aging: molecular mechanisms and translational implications[J]. *Trends Mol. Med.*, 2017, 23(10): 899-916.
- [29] SATOH A, BRACE C S, RENSING N, *et al.* Sirt1 extends life span and delays aging in mice through the regulation of Nk2 homeobox1 in the DMH and LH[J]. *Cell Metab.*, 2013, 18(3): 416-430.
- [30] KENYON C. The plasticity of aging: insights from long-lived mutants[J]. *Cell*, 2005, 120(4): 449-460.
- [31] BERDICHEVSKY A, VISWANATHAN M, HORVITZ H R,

- et al.* *C. elegans* SIR-2.1 interacts with 14-3-3 proteins to activate DAF-16 and extend life span[J]. *Cell*, 2006, 125(6): 1165-1177.
- [32] HEIDLER T, HARTWIG K, DANIEL H, *et al.* *Caenorhabditis elegans* lifespan extension caused by treatment with an orally active ROS-generator is dependent on DAF-16 and SIR-2.1[J]. *Biogerontology*, 2010, 11(2): 183-195.
- [33] ALMEIDA M, PORTER R M. Sirtuins and FoxOs in osteoporosis and osteoarthritis[J]. *Bone*, 2019, 121: 284-292.
- [34] PEARSON K J, BAYR J A, LEWIS K N, *et al.* Resveratrol delays age-related deterioration and mimics transcriptional aspects of dietary restriction without extending life span[J]. *Cell Metab.*, 2008, 8(2): 157-168.
- [35] HARMAN D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry[J]. *J. Gerontol.*, 1956, 11(3): 298-300.
- [36] SARGIS R M, SUBBAIAH P V. Protection of membrane cholesterol by sphingomyelin against free radical-mediated oxidation[J]. *Free Radic. Biol. Med.*, 2006, 40(12): 2092-2102.
- [37] WALLACE D C. A mitochondrial paradigm of metabolic and degenerative diseases, aging, and cancer: a dawn for evolutionary medicine[J]. *Annu. Rev. Genet.*, 2005, 39: 359-407.
- [38] 陈瑗,周玫,刘尚喜,等.营养、衰老与自由基理论[J]. *营养学报*, 2005(3): 177-180.
- [39] 杨茂林,孟思进.线粒体氧化损伤在衰老发生机制中的作用[J]. *医学综述*, 2010, 16(9): 1297-1300.
- [40] KUJOTH G C, HIONA A, PUGH T D, *et al.* Mitochondrial DNA mutations, oxidative stress, and apoptosis in mammalian aging[J]. *Science*, 2005, 309(5733): 481-484.
- [41] TRIFUNOVIC A, HANSSON A, WREDENBERG A, *et al.* Somatic mtDNA mutations cause aging phenotypes without affecting reactive oxygen species production[J]. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005, 102(50): 17993-17998.
- [42] MIKULA-PIETRASIK J, NIKLAS A, URUSKI P, *et al.* Mechanisms and significance of therapy-induced and spontaneous senescence of cancer cells[J]. *Cell Mol. Life Sci.*, 2020, 77(2): 213-229.
- [43] GORGOLIS V, ADAMS P D, ALIMONTI A, *et al.* Cellular senescence: defining a path forward[J]. *Cell*, 2019, 179(4): 813-827.
- [44] 薛嘉,谢晓刚,康健,等.通过自噬调控细胞衰老的研究进展[J]. *动物医学进展*, 2021, 42(1): 110-115.
- [45] BORGESAN M, HOOGAARS W M H, VARELA-EIRIN M, *et al.* A senescence-centric view of aging: implications for longevity and disease[J]. *Trends Cell Biol.*, 2020, 30(10): 777-791.
- [46] COPPE J P, PATIL C K, RODIER F, *et al.* Senescence-associated secretory phenotypes reveal cell-nonautonomous functions of oncogenic RAS and the p53 tumor suppressor[J]. *PLoS Biol.*, 2008, 6(12): 2853-2868.
- [47] COPPEJP, DESPREZ P Y, KRTOLICA A, *et al.* The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression[J]. *Annu. Rev. Pathol.*, 2010, 5: 99-118.
- [48] FRANCESCHI C, CAMPISI J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated disease[J]. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, 2014, 69(S1): S4-S9.
- [49] LQPEZ-OTIN C, BLASCO M A, PARTRIDGE L, *et al.* The hallmarks of aging[J]. *Cell*, 2013, 153(6): 1194-1217.
- [50] ACOSTA J C, BANITO A, WUESTEFELD T, *et al.* A complex secretory program orchestrated by the inflammasome controls paracrine senescence[J]. *Nat. Cell Biol.*, 2013, 15(8): 978-990.
- [51] COPPEJP, KAUSER K, CAMPISI J, *et al.* Secretion of vascular endothelial growth factor by primary human fibroblasts at senescence[J]. *J. Biol. Chem.*, 2006, 281(40): 29568-19574.
- [52] TUOMISTO K, JOUSILAHTI P, SUNDVALL J, *et al.* C-reactive protein, interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha as predictors of incident coronary and cardiovascular events and total mortality. A population-based, prospective study[J]. *Thromb. Haemost.*, 2006, 95(3): 511-518.
- [53] XU M, PIRTSKHALAVA T, FARR J N, *et al.* Senolytics improve physical function and increase lifespan in old age[J]. *Nat. Med.*, 2018, 24(8): 1246-1256.
- [54] FONTANA L, MITCHELL S E, WANG B, *et al.* The effects of graded caloric restriction: XII. comparison of mouse to human impact on cellular senescence in the colon[J/OL]. *Aging Cell*, 2018, 17(3): e12746[2022-10-10]. <https://doi.org/10.1111/ace1.12746>.
- [55] XU C, WANG L, FOZOUNI P, *et al.* SIRT1 is downregulated by autophagy in senescence and ageing[J]. *Nat. Cell Biol.*, 2020, 22(10): 1170-1179.
- [56] NIE D, ZHANG J, ZHOU Y, *et al.* Rapamycin treatment of tendon stem/progenitor cells reduces cellular senescence by upregulating autophagy[J/OL]. *Stem Cells Int.*, 2021, 2021: 6638249[2022-10-11]. <https://doi.org/10.1155/2021/6638249>.
- [57] BOURGEOIS B, MADL T. Regulation of cellular senescence via the FOXO4-p53 axis[J]. *FEBS Lett.*, 2018, 592(12): 2083-2097.
- [58] KIM J, AHN D, PARK C J. Biophysical investigation of the dual binding surfaces of human transcription factors FOXO4 and p53[J]. *FEBS J.*, 2022, 289(11): 3163-3182.
- [59] XU W, WONG G, HWANG Y Y, *et al.* The untwining of immunosenescence and aging[J]. *Semin Immunopathol.*, 2020, 42(5): 559-572.
- [60] ROSTAMZADEH D, YOUSEFI M, HAGHSHEENAS M R, *et al.* mTOR signaling pathway as a master regulator of memory CD8 (+) T-cells, Th17, and NK cells development and their functional properties[J]. *J. Cell Physiol.*, 2019, 234(8): 12353-12368.
- [61] YOUSEFZADEH M J, FLORES R R, ZHU Y, *et al.* An aged immune system drives senescence and ageing of solid organs[J]. *Nature*, 2021, 594(7861): 100-105.
- [62] BONAFEM, SABBATINELLI J, OLIVIERI F. Exploiting the telomere machinery to put the brakes on inflamm-aging[J/OL]. *Ageing Res. Rev.*, 2020, 59: 101027[2022-10-10]. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101027>.
- [63] PERRETTI M, D'ACQUISTO F. Novel aspects of annexin 1 and glucocorticoid biology: intersection with nitric oxide and the lipoxin receptor[J]. *Inflamm. Allergy Drug Targets.*, 2006, 5(2): 107-114.
- [64] MORRISETTE-THOMAS V, COHEN A A, LI Q, *et al.* Inflamm-aging does not simply reflect increases in pro-inflammatory markers[J]. *Mech. Ageing Dev.*, 2014, 139: 49-57.