

细胞衰老及衰老相关分泌表型在眼部疾病中的作用研究进展

林鸿展¹ 杨明明^{1,2}

¹暨南大学第二临床医学院 深圳市人民医院眼科,深圳 518020;²深圳市人民医院(南方科技大学第一附属医院,暨南大学第二临床医学院)眼科,深圳 518020

通信作者:杨明明,Email:ming4622@163.com

【摘要】 细胞衰老是一种不可逆的细胞周期停滞状态,是细胞因氧化应激、缺血缺氧、DNA 损伤等刺激而激活的一系列反应。细胞衰老与多种致盲眼病的发病机制密切相关,细胞衰老过程中会表达衰老相关分泌表型(SASP),其可影响周围组织微环境,并通过分泌促炎因子、生长因子、趋化因子等一系列细胞因子加速眼球结构与功能的病理性改变。本文就细胞衰老、SASP 机制及其生物学效应、SASP 与多种眼部疾病发生和发展的相关性,以及 SASP 抑制剂/抗衰老药物的治疗潜力等方面进行系统阐述。

【关键词】 衰老; 细胞衰老; 衰老相关分泌表型; 眼部疾病; 抗衰老细胞药物

基金项目: 深圳市自然科学基金面上项目(JCYJ20210324113808023); 深圳市科技计划项目基础研究(重点项目)(JCYJ20220818102603007)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20231205-00197

Research progress of cellular senescence and senescence-associated secretory phenotype in eye diseases

Lin Hongzhan¹, Yang Mingming^{1,2}

¹Department of Ophthalmology, Shenzhen People's Hospital, The Second Clinical Medical College, Jinan University, Shenzhen 518020, China; ²Department of Ophthalmology, Shenzhen People's Hospital (The First Affiliated Hospital, Southern University of Science and Technology, The Second Clinical Medical College, Jinan University), Shenzhen 518020, China

Corresponding author: Yang Mingming, Email: ming4622@163.com

【Abstract】 Cellular senescence is an irreversible cell cycle arrest induced by various stimuli such as oxidative stress, ischemia-reperfusion, and DNA damage. Recent studies have confirmed a close association between cellular senescence and the pathogenesis of various blinding eye diseases. Concurrent with cellular senescence, the expression of the senescence-associated secretory phenotype (SASP) influences the microenvironment of surrounding tissues, accelerating changes in ocular structure and function through the secretion of inflammatory cytokines, growth factors, chemokines, and other cellular factors. This article systematically elucidates the mechanisms and biological effects of senescent cell SASP, the correlation between SASP and the occurrence and development of various ocular diseases, and the therapeutic potential of SASP inhibitors/anti-aging drugs.

【Key words】 Aging; Cellular senescence; Senescence-associated secretory phenotype; Eye diseases; Anti-aging cell drugs

Fund program: Shenzhen Natural Science Foundation General Project (JCYJ20210324113808023); Shenzhen Science and Technology Plan Basic Research Key Project (JCYJ20220818102603007)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20231205-00197

随着人口老龄化加剧以及年龄相关性眼病发病率持续上升,年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)、白内障、青光眼、糖尿病视网膜病变等致盲性眼病已成为影响视觉健康的重要公共卫生问题。既往研究多从氧化应激、炎症反应、线粒体功能障碍、血管异常及神经退行性改变等角度探讨其发病机制。近年来,细胞衰老作为衰老生物学的重要内容,逐渐被认为是连接机体老化与眼组织结构、功能损伤的重要病理基础;而衰老相关分泌表型(senescence-associated

secretory phenotype, SASP)可通过分泌多种炎症因子、趋化因子、生长因子及蛋白酶,持续影响局部微环境,在眼部疾病发生、进展及组织重塑中发挥重要作用^[1-2]。

目前,关于细胞衰老和 SASP 在眼部疾病中的研究已取得一定进展,相关证据涉及视网膜、晶状体、房角及角膜等多个组织层面,并提示其与炎症放大、血管异常、屏障破坏、细胞外基质重塑及神经退行性损伤等过程密切相关^[3-9]。然而,现有研究仍较为分散,不同眼病之间的共同机制与差异性认识尚不系

统, SASP 组成及效应的异质性, 其在不同眼组织微环境中的具体作用, 以及抗衰老干预在眼科领域的转化应用价值仍有待进一步梳理和明确。

基于此, 本文围绕细胞衰老及 SASP 的基本概念、主要生物学特征和作用机制, 综述其在年龄相关性黄斑变性、白内障、青光眼及其他眼部疾病中的研究进展, 并对抗衰老相关干预策略在眼科中的潜在应用进行总结, 以期对相关眼病发病机制研究、治疗靶点筛选及临床转化探索提供参考。

1 衰老与 SASP

1.1 衰老

1.1.1 衰老定义及分类 宏观上来说, 衰老是指随着年龄增长, 机体出现多种生理性或病理性的变化, 各组织器官功能下降。微观层面而言, 细胞衰老是指体细胞增殖潜能的不可逆丧失以及随之而来的各种表型变化^[1]。1961 年, Hayflick 等^[10]发现了细胞衰老现象, 其研究证实, 即使在最佳培养条件下, 正常人类成纤维细胞的增殖能力仍然有限, 达到增殖极限后, 细胞会永久停止增殖, 但仍保持代谢活性。研究表明, 衰老可能是一种复杂的适应性应激反应, 通常是细胞增殖能力耗竭或受内外应激源影响时产生的不可逆损伤, 具有部分异质性^[11]。

根据诱导途径的不同, 衰老可分为以下几类: (1) 癌基因诱导衰老 激活癌基因或抑制肿瘤抑制基因所导致的衰老^[12]; (2) 应激性早衰 长期暴露于氧化应激或遗传毒性应激所导致的衰老^[13]; (3) DNA 损伤诱导衰老 衰老诱导剂可以诱导细胞产生不可修复的 DNA 损伤, 这类 DNA 损伤反应可诱导衰老^[14]; (4) 线粒体功能障碍相关衰老 以细胞周期阻滞和线粒体功能障碍作为主要标志的衰老^[15]; (5) 表观遗传诱导衰老 通过抑制 DNA 甲基转移酶或组蛋白甲基转移酶等表观遗传修饰剂来处理细胞所诱导的衰老^[16]。

1.1.2 细胞衰老的特征表型 研究者们已对细胞衰老形成了较为详细的定义和认识, 但由于衰老细胞具有明显异质性, 单一指标往往难以准确识别其衰老状态, 因此通常需要结合多种特征表型进行综合判断^[17]。总体而言, 细胞衰老的特征表型主要可概括为分泌改变、细胞结构与代谢改变以及分子标志物改变 3 个方面。首先, 分泌改变是衰老细胞的重要特征。衰老细胞可释放多种生物活性分子, 包括细胞因子、趋化因子、生长因子及蛋白酶等, 这种具有异质性和可塑性的分泌组被称为 SASP^[2]。该分泌表型不仅反映了衰老细胞的活跃分泌状态, 还可通过自分泌和旁分泌方式持续影响周围细胞及局部微环境。其次, 细胞结构与代谢改变也是衰老细胞的常见表现。在线粒体层面, 衰老细胞常出现线粒体形态、功能及代谢状态的显著变化, 但仍保持一定代谢活性^[15]。在形态学层面, 衰老细胞因细胞骨架重排, 常表现为细胞扁平化、体积增大等特征^[18]。此外, 分子标志物改变是识别衰老细胞的重要依据。衰老过程中可出现染色质重塑和衰老相关染色质凝集等核内变化^[19]。同时, 衰老相关 β -半乳糖苷酶活性升高是目前较常用的衰老检测指标之一^[20]。此外, p16INK4a 表达增加也是衰老细胞的重要分子标志, 其在小鼠和人类细胞中均可随年龄增

长而上调, 并参与细胞衰老状态的维持^[17]。

1.1.3 眼部疾病中的细胞衰老 研究表明, 细胞衰老与多种眼部疾病有关。随着年龄增长, 人眼会发生各种结构和生理变化, 例如人眼周边部视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 细胞大量丢失^[21]等。从老年人中分离的 RPE 细胞可观察到典型的衰老标志物如 p16、p21 和 p53 等蛋白水平的升高^[3]。RPE 细胞衰老与 AMD 发病显著相关^[22], 湿性 AMD 中, 巨噬细胞衰老后功能损伤, 既阻碍胆固醇外排, 又促进 AMD 新生血管的生成^[23]。同样, 在白内障发病过程中, 晶状体上皮细胞衰老是疾病进展的核心机制^[4]。此外, 还存在糖尿病视网膜病变中糖尿病诱导的视网膜内皮细胞衰老^[5]、青光眼中细胞衰老加速视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cell, RGC) 死亡^[6,24]、Fuchs 内皮营养不良 (Fuchs endothelial dystrophy, FED) 的 p21 过表达加速角膜内皮衰老等^[7]。以上研究证实了细胞衰老在眼部疾病发病机制中的重要性, 可进一步推测 SASP 在眼部疾病的发病机制中扮演关键调控角色, 深入研究 SASP 的作用可能有助于更好地理解 and 干预眼部疾病的发展过程, 为眼部疾病的诊疗带来新思路。

1.2 SASP

细胞衰老是一种应激反应, 可引起永久性的细胞周期停滞, 衰老细胞产生具有生物活性的分泌组^[25], 即 SASP。这些分泌组中包括细胞因子、金属蛋白酶和生长因子等, 可通过自分泌或旁分泌途径作用于邻近细胞。SASP 通常被认为具有促炎作用, 但其对微环境产生的影响及内在组成一般是动态多变的, 往往随细胞类型 (如成纤维细胞/上皮细胞、是否癌变等) 和触发衰老的应激类型 (如复制性衰老、癌基因诱导衰老等) 的不同而改变^[25-26]。SASP 的各项功能与衰老、组织再生、胚胎发育、炎症和肿瘤等多个生物学过程紧密相关^[27]。

SASP 的种类繁多, 在不同细胞及衰老类型中, 其分泌的 SASP 组成可存在显著差异。根据作用机制的不同, SASP 因子可分为以下几类^[28]: (1) 受体介导类 包括白细胞介素 (interleukin, IL)、趋化因子和生长因子, 如 IL 中的 IL-6、IL-8 和 IL-1 α , 趋化因子中的生长相关基因 α 、生长相关基因 β 、趋化因子配体 (C C motif ligand, CCL)-2、CCL-5, 生长因子中的血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、转化生长因子 (transforming growth factor, TGF)- β 、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子等^[29]; (2) 调节分子类 如金属蛋白酶组织抑制剂、纤溶酶原激活物抑制剂、胰岛素样生长因子结合蛋白; (3) 直接作用类 包括基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)-1、MMP-10、MMP-3 和丝氨酸蛋白酶, 如组织型纤溶酶原激活物和尿激酶型纤溶酶原激活物。研究表明, SASP 中的单一组分可发挥多种病理效应。例如, IL-6、IL-8 既可促进肿瘤细胞增殖, 又可与胰岛素样生长因子结合蛋白 7、血浆纤溶酶原激活物抑制剂-1 协同促进细胞衰老^[25,30-31]; VEGF 可促进血管生成^[32], 又可与 TGF- β 家族配体、CCL2 等细胞因子相互作用诱导细胞衰老^[33]。在衰老细胞中, 多数 SASP 因子在转录水平被激活并对细胞功能产生影响^[34]。

2 SASP 与眼部疾病

2.1 SASP 与 AMD

AMD 是黄斑区结构的病理性衰老改变。在整个视网膜中黄斑部结构与功能最为特殊,是视力最为敏锐的区域,负责中央视觉和精细视觉^[35]。细胞衰老在 AMD 进展过程中发挥关键作用,SASP 是一种高度可塑的表型,其可能是 AMD 病理进程中的关键参与者^[36-37]。

SASP 的衍生因子可启动或增强低级别的炎症进程,这使其与衰老和年龄相关性疾病存在特殊联系^[38]。研究表明,衰老内皮细胞分泌的 IL-1 β 可能上调 p21/p53 并增强 SASP。RPE 细胞中炎症小体含 pyrin 结构域 NOD 样受体家族(NOD-like receptor family pyrin domain-containing protein, NLRP)3 的激活和活性氧的过度产生,二者协同引发 IL-1 β 的分泌;此外,活性氧还可介导 NLRP 与硫氧还蛋白互作蛋白结合,进而促进 NLRP3 的活化^[39]。炎症小体的产生可能由年龄相关的氧化还原平衡改变、衰老细胞群增加和 SASP 触发^[38]。更重要的是,SASP 相关炎症细胞因子的分泌可由持续的 DNA 损伤反应信号触发^[40]。

除此之外,衰老细胞还分泌蛋白酶作为其 SASP 衍生产物。研究表明,MMP 可能参与 AMD 的发病^[41]。随着年龄增长,用于基质降解的活性 MMP 储备池减少,导致变性胶原蛋白在各种细胞结构中积累,其中包括 Bruch 膜。Hussain 等^[42]观察到,在 AMD 患者供体眼中,活性 MMP-2 和 MMP-9 的总水平下降。这些 MMP 通路的改变可能导致 Bruch 膜的基质降解,从而干扰营养物质向 RPE 细胞和光感受器细胞的运输^[42]。

Cao 等^[43]研究表明,衰老的胎儿 RPE 细胞比未衰老的胎儿 RPE 细胞分泌更高水平的 MMP-9 和 IL-8。衰老 RPE 细胞释放的 MMP-9 可通过降解外层血-视网膜屏障的紧密连接蛋白致其破坏,同时增加 IL-8 活性,招募免疫细胞浸润,进而加重视网膜慢性炎症。此外,Cao 等^[44]还在人原代 RPE 细胞和供体眼 RPE 细胞中发现了与衰老相关的细胞因子,支持了衰老在 AMD 发病机制中的关键作用。

以上研究证明,SASP 可致不同种类的细胞分子分泌,这些分子可以改变 SASP 分泌细胞及其邻近细胞的表型,进而参与 AMD 发展过程中 RPE 细胞的退行性改变,而作为 AMD 发病中的关键参与者,针对炎症因子和 MMP 通路的 AMD 干预手段值得进一步深入研究。

2.2 SASP 与白内障

白内障本质是晶状体蛋白在晶状体纤维细胞中积聚到极高浓度所导致的病理状态,衰老不仅使晶状体细胞修复晶状体蛋白的能力显著下降,还会使晶状体蛋白发生功能损伤^[45]。衰老是白内障发生和发展的关键驱动因素,而晶状体干细胞的丧失被认为是衰老影响白内障的关键。研究发现,在老年患者的晶状体囊膜中,晶状体干细胞严重耗竭,衰老晶状体上皮细胞(lens epithelial cells, LECs)的数量在人 50 岁以后将持续上升^[4]。因此,年龄增长可能导致 LECs 衰老增加和晶状体干细胞耗竭,使患者更易发生白内障。

研究发现,p53、LM α 4 和 TGF- β 等细胞衰老生物标志物在白内障患者的晶状体前囊膜中表达水平显著升高。p53 的表达水平与白内障的严重程度呈正相关,提示其在白内障的发生和发展中起促进作用^[46]。此外,在 LECs 模型中,TGF- β 可诱导细胞衰老,进一步证实细胞衰老与白内障进展的关系^[46]。另外,转染 MMP-9 的 LECs 可以降低层粘连蛋白和 TGF- β 的表达水平,从而抑制 LECs 的衰老进程。与之对应,抑制 MMP-9 则可促进细胞衰老进程^[47]。有研究者提出,房水中的活性氧可能激活 p38 MAPK 信号通路,与细胞衰老所致 MMP 通路受损共同作用导致 MMP-9 减少和 TGF- β 表达增加。这些变化使细胞衰老和层粘连蛋白在 LECs 中积累,从而推动白内障进展^[47]。

综上,细胞衰老及相关 SASP 可导致多种细胞因子分泌,MMP-9 的转染和抑制分别对白内障中细胞衰老起到了抑制和促进作用,提示可能存在除多酚类化合物以外的针对 LECs 细胞衰老的方式。LM α 4 在白内障发生和发展中起到了关键作用^[46],有望成为白内障非手术治疗或预防研究的关键靶点。

2.3 SASP 与青光眼

青光眼具有多因素发病机制。眼压升高是导致青光眼发生和发展的主要因素之一,而年龄相关的眼前节房水流出量减少是引起眼压升高的主要原因。在原发性开角型青光眼患者的小梁网中可检测到细胞衰老的标志物,这些细胞的衰老使小梁网功能下降,从而导致房水流畅系数下降^[8,48]。青光眼由 RGC 退化引起,随着年龄增长,正常人 RGC 数量以 5 000 个/年的速度稳步减少,而青光眼患者该速度明显加快。

细胞衰老被认为是加速 RGC 死亡的重要因素,与青光眼患病风险增加相关的突变可导致 RGC 中 *p16* 基因表达增加^[6,49]。在小鼠模型和人眼中,*SIX6* 基因变异会加速 RGC 衰老,导致 RGC 数量减少,进而出现青光眼症状^[6]。眼压升高也会刺激 *p16* 基因的表达,最终促使青光眼患者出现细胞衰老和 RGC 功能受损。通过基因沉默或药物抑制 *p16* 基因可以减少小鼠模型中的 RGC 死亡,从而维持视功能^[6,24]。在急性青光眼小鼠模型中,细胞衰老的另一个关键标志物 p53 也参与了 RGC 的死亡,p53 敲除小鼠中 RGC 死亡的减少,进一步印证了上述结论^[50]。此外,在急性青光眼诱导的视网膜损伤中,SASP (如 TGF- β 、IL-1 β) 的表达也增加,这表明在高眼压诱导的视网膜损伤中,衰老相关的细胞因子网络被激活^[50]。

目前青光眼的治疗手段仍十分有限,SASP 上调和青光眼中 RGC 的变性衰老都与小梁网功能下降所致的眼压升高密切相关。研究发现,达沙替尼在青光眼动物模型中可以早期清除高眼压诱导的衰老细胞,保护视觉功能^[24],这提示对抗衰老细胞药物的深入研究也许能减缓青光眼患者的神经元功能衰退,为青光眼治疗提供新思路。

2.4 SASP 与其他眼病

除上述 3 种眼部疾病外,多项研究表明细胞衰老和 SASP 对其他眼部疾病的发展也起到了关键作用。例如:(1)糖尿病视网膜病变 SASP 可促进病理性血管生长,加速缺氧环境下视网膜细胞的衰老进程,并分泌促炎细胞因子,通过旁分泌途径诱导周围细胞老化,加剧破坏性血管新生,同时抑制修复性

血管再生^[51]。(2)干眼 随着年龄增长,眼表微环境会发生变化,包括泪膜质量和数量的变化^[52]。IL-4、IL-6、IL-8、IFN- γ 、TNF- α 、CCL-5 和 MMP-1 等在干眼患者中分泌增加,同时胰岛素样生长因子-1 减少^[52]。这提示细胞衰老和 SASP 可能参与干眼的发病机制。(3)FED 在 FED 患者内皮细胞中,可发现衰老细胞数随 p21 基因表达上调而增加^[7]。同时,在 FED 患者中还观察到 microRNA-30c-1 水平降低,在体外实验中发现,通过转染 microRNA-30c-1 可以预防细胞衰老^[9]。提示细胞衰老可能参与或介导 FED 发病。以上研究均表明 SASP 和细胞衰老是治疗和预防眼病的潜在靶点。

3 抗衰老细胞药物 (Senolytic) 在眼部的应用

细胞衰老与多种致盲眼病的发病机制密切相关,细胞衰老的同时会表达 SASP 影响周围组织微环境,进而引起眼球结构与功能的改变,这是眼球衰老的病理基础,虽然其确切机制尚未完全阐明,但其为多种衰老相关眼病的治疗提供了新思路。例如,Senolytic 作为一种通过诱导衰老细胞凋亡进而选择性清除的新型靶向药物^[53],在临床试验阶段已展现出良好的应用前景,Senolytic 可以靶向清除衰老细胞及降低 SASP 因子表达,从而改善细胞及机体的衰老状态,延缓眼病的进展,代表性的有雷帕霉素、达沙替尼 (D) + 槲皮素 (Q)、UBX1967、navitoclax 等。达沙替尼 (D) + 槲皮素 (Q) 均可减轻白内障动物模型衰老负担,延缓白内障发展^[54]。BCL-xL 抑制剂 UBX1967 通过选择性靶向表达 Col1a1 的内皮细胞群,清除衰老细胞,减少病理性血管的形成,同时其还能刺激正常视网膜血管的再生,有望成为治疗增生性视网膜病变的一种新选择^[55];同类的 UBX1325 可以改善糖尿病黄斑水肿、AMD 患者视力,该药物已进入 II 期临床研究^[56]。 α B 晶状体蛋白伴侣肽通过调节 AMD 模型中衰老 RPE 线粒体功能和显著抑制其 SASP 分泌,展现出抗衰老的治疗潜力^[57]。此外,达沙替尼也在青光眼小鼠模型中展现出了治疗潜力。虽然上述抗衰老药物在眼部疾病的治疗方面展现出了较大的潜能,但是目前研究均集中在体外模型及动物模型,由于缺乏特异性以及存在严重不良反应,Senolytic 作为药物的潜力有限^[58]。针对这点, Kim 等^[59]利用细胞内寡聚系统构建靶向衰老细胞的自组装 Senolytic,通过利用衰老细胞的 3 种特性 (整合素 α v β 3、高活性氧和线粒体膜完整性破坏),可在衰老细胞内

寡聚生成一种人工蛋白质样纳米组装体。研究证明,这种肽样 Senolytic 在 AMD 及老年小鼠模型中清除了衰老的 RPE 细胞,并且观察到了关键衰老标志物的显著降低及视网膜变性的改善。这类针对年龄相关性疾病的超分子抗衰老药物治疗有望解决 Senolytic 存在的弱特异性问题,同时,UBX1325 已进入 II 期临床试验,填补了 Senolytic 在人体应用研究中的空白,其在眼部疾病中的治疗潜能值得进一步研究。

综上,SASP 在多种眼部疾病中起关键作用且 Senolytic 在眼部疾病中的应用展现出良好的前景 (表 1)。

表 1 SASP 与多种眼部疾病的相关性及研究进展

疾病	相关病理改变	可能参与机制	抗衰老治疗药物	参考文献
AMD	RPE 细胞衰老与 AMD 病理变化相关;巨噬细胞衰老所致的损害使胆固醇外流增加,从而促进新生血管性 AMD 的发生和发展	衰老内皮细胞分泌 IL-1 β , 上调 p21/p53 增强 SASP; MMP 通路受损干扰视细胞营养供应; MMP-9 损伤血-视网膜屏障,招募免疫细胞,加重慢性炎症	α B 晶状体蛋白伴侣肽 (mini Cry)、Mito-K2、UBX1325	[22-23, 39, 43, 57]
白内障	晶状体上皮细胞衰老	p53、TGF- β 促进白内障发展; MMP-9 降低促进细胞衰老,刺激白内障发展	达沙替尼 (D) + 槲皮素 (Q)、雷帕霉素	[4, 46, 54]
青光眼	视网膜神经节细胞衰老;房水外流途径中的细胞衰老	高眼压诱导损伤模型 SASP (TGF- β 、IL-1 β 等) 上调	达沙替尼	[6, 8, 50]
糖尿病视网膜病变	视网膜内皮细胞衰老	SASP 促进病理性血管生长,加速衰老,增强慢性炎症反应,增加病理性血管产生	UBX1967、UBX1325	[5, 51, 55]
干眼	眼表泪膜质量和数量的变化	眼表 SASP (IL-4、IL-6、IL-8、 γ 干扰素、肿瘤坏死因子 α 、CCL5、MMP-1) 分泌增加	无	[52]

注:SASP:衰老相关分泌表型;AMD:年龄相关性黄斑变性;RPE:视网膜色素上皮;IL:白细胞介素;MMP:基质金属蛋白酶;TGF:转化生长因子;CCL:趋化因子配体

4 小结与展望

综上所述,细胞衰老作为近年来的研究热点,已被证实多种致盲性眼病中扮演关键角色。作为细胞衰老的特征表型,SASP 在 AMD、白内障、青光眼等多种致盲性眼病的发病机制中也发挥了关键作用。深入研究其机制并开展干预探索,为未来眼部疾病的预防和治疗提供了新的视角和可能性。Senolytic 作为新兴的抗衰老疗法,在眼部疾病治疗中呈现出良好的应用前景。目前相关研究仍主要集中于体外实验和动物模型,因此开展抗衰老药物在体内模型中的作用和人体临床应用效果研究是未来需要努力的方向;而针对其弱特异性,已有研究利用衰老细胞的特性构建自组装 Senolytic,并成功靶向清除衰老的 RPE 细胞^[59]。未来如何进一步验证 Senolytic 在临床实践中的可行性和有效性,如何将 SASP 在眼病中的研究成果转化为治疗手段,以及如何提升抗衰老细胞疗法的靶向性等均有待进一步研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Campisi J, d'Adda di Fagagna F. Cellular senescence: when bad things happen to good cells [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8(9): 729-740. DOI: 10.1038/nrm2233.
- [2] Giroud J, Bouriez I, Paulus H, et al. Exploring the communication of the SASP: dynamic, interactive, and adaptive effects on the microenvironment[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(13): 788. DOI: 10.3390/ijms241310788.
- [3] Chaum E, Winborn CS, Bhattacharya S. Genomic regulation of senescence and innate immunity signaling in the retinal pigment epithelium[J]. *Mamm Genome*, 2015, 26(5-6): 210-221. DOI: 10.1007/s00335-015-9568-9.
- [4] Fu Q, Qin Z, Yu J, et al. Effects of senescent lens epithelial cells on the severity of age-related cortical cataract in humans: a case-control study[J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(25): e3869 [2025-08-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27336873/>. DOI: 10.1097/MD.0000000000003869.
- [5] Shosha E, Xu Z, Narayanan SP, et al. Mechanisms of diabetes-induced endothelial cell senescence: role of arginase 1 [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(4): 1215. DOI: 10.3390/ijms19041215.
- [6] Skowronska-Krawczyk D, Zhao L, Zhu J, et al. P16INK4a upregulation mediated by SIX6 defines retinal ganglion cell pathogenesis in glaucoma[J]. *Mol Cell*, 2015, 59(6): 931-940. DOI: 10.1016/j.molcel.2015.07.027.
- [7] Matthaei M, Meng H, Meeker AK, et al. Endothelial Cdkn1a (p21) overexpression and accelerated senescence in a mouse model of Fuchs endothelial corneal dystrophy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53(10): 6718-6727. DOI: 10.1167/iov.12-9669.
- [8] Caprioli J. Glaucoma: a disease of early cellular senescence[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(14): ORSF60-67. DOI: 10.1167/iov.13-12716.
- [9] Bae Y, Hwang JS, Shin YJ. miR-30e-1 encourages human corneal endothelial cells to regenerate through ameliorating senescence [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(7): 9348-9372. DOI: 10.18632/aging.202719.
- [10] Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains[J]. *Exp Cell Res*, 1961, 25: 585-621. DOI: 10.1016/0014-4827(61)90192-6.
- [11] Roger L, Tomas F, Gire V. Mechanisms and regulation of cellular senescence[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(23): 13173. DOI: 10.3390/ijms222313173.
- [12] Gorgoulis VG, Halazonetis TD. Oncogene-induced senescence: the bright and dark side of the response[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2010, 22(6): 816-827. DOI: 10.1016/j.ceb.2010.07.013.
- [13] Ott C, Jung T, Grune T, et al. SIPS as a model to study age-related changes in proteolysis and aggregate formation[J]. *Mech Ageing Dev*, 2018, 170: 72-81. DOI: 10.1016/j.mad.2017.07.007.
- [14] Bielak-Zmijewska A, Mosieniak G, Sikora E. Is DNA damage indispensable for stress-induced senescence? [J]. *Mech Ageing Dev*, 2018, 170: 13-21. DOI: 10.1016/j.mad.2017.08.004.
- [15] Ziegler DV, Wiley CD, Velarde MC. Mitochondrial effectors of cellular senescence: beyond the free radical theory of aging[J]. *Aging Cell*, 2015, 14(1): 1-7. DOI: 10.1111/ace.12287.
- [16] Petrova NV, Velichko AK, Razin SV, et al. Small molecule compounds that induce cellular senescence [J]. *Aging Cell*, 2016, 15(6): 999-1017. DOI: 10.1111/ace.12518.
- [17] Huang W, Hickson LJ, Eirin A, et al. Cellular senescence: the good, the bad and the unknown [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2022, 18(10): 611-627. DOI: 10.1038/s41581-022-00601-z.
- [18] Lloyd AC. The regulation of cell size [J]. *Cell*, 2013, 154(6): 1194-1205. DOI: 10.1016/j.cell.2013.08.053.
- [19] Narita M, Nunez S, Heard E, et al. Rb-mediated heterochromatin formation and silencing of E2F target genes during cellular senescence [J]. *Cell*, 2003, 113(6): 703-716. DOI: 10.1016/s0092-8674(03)00401-x.
- [20] Dimri GP, Lee X, Basile G, et al. A biomarker that identifies senescent human cells in culture and in aging skin *in vivo* [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1995, 92(20): 9363-9367. DOI: 10.1073/pnas.92.20.9363.
- [21] Gao H, Hollyfield JG. Aging of the human retina. Differential loss of neurons and retinal pigment epithelial cells [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1992, 33(1): 1-17.
- [22] Liu C, Cao L, Yang S, et al. Subretinal injection of amyloid- β peptide accelerates RPE cell senescence and retinal degeneration [J]. *Int J Mol Med*, 2015, 35(1): 169-176. DOI: 10.3892/ijmm.2014.1993.
- [23] Sene A, Khan AA, Cox D, et al. Impaired cholesterol efflux in senescent macrophages promotes age-related macular degeneration [J]. *Cell Metab*, 2013, 17(4): 549-561. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.03.009.
- [24] Rocha LR, Nguyen Huu VA, Palomino La Torre C, et al. Early removal of senescent cells protects retinal ganglion cells loss in experimental ocular hypertension [J/OL]. *Aging Cell*, 2020, 19(2): e13089 [2025-08-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31867890/>. DOI: 10.1111/ace.13089.
- [25] Coppé JP, Patil CK, 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. DOI: 10.1371/journal.pbio.0060301.
- [26] Freund A, Orjalo AV, Desprez PY, et al. Inflammatory networks during cellular senescence: causes and consequences [J]. *Trends Mol Med*, 2010, 16(5): 238-246. DOI: 10.1016/j.molmed.2010.03.003.
- [27] Malaquin N, Tu V, Rodier F. Assessing functional roles of the senescence-associated secretory phenotype (SASP) [J]. *Methods Mol Biol*, 2019, 1896: 45-55. DOI: 10.1007/978-1-4939-8931-7_6.
- [28] Byun HO, Lee YK, Kim JM, et al. From cell senescence to age-related diseases: differential mechanisms of action of senescence-associated secretory phenotypes [J]. *BMB Rep*, 2015, 48(10): 549-558. DOI: 10.5483/bmbrep.2015.48.10.122.
- [29] Acosta JC, O'Loughlin A, Banito A, et al. Control of senescence by CXCR2 and its ligands [J]. *Cell Cycle*, 2008, 7(19): 2956-2959. DOI: 10.4161/cc.7.19.6780.
- [30] Kortlever RM, Higgins PJ, Bernards R. Plasminogen activator inhibitor-1 is a critical downstream target of p53 in the induction of replicative senescence [J]. *Nat Cell Biol*, 2006, 8(8): 877-884. DOI: 10.1038/ncb1448.
- [31] Wajapeyee N, Serra RW, Zhu X, et al. Oncogenic BRAF induces senescence and apoptosis through pathways mediated by the secreted protein IGFBP7 [J]. *Cell*, 2008, 132(3): 363-374. DOI: 10.1016/j.cell.2007.12.032.
- [32] Coppé JP, 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): 29568-29574. DOI: 10.1074/jbc.M603307200.
- [33] Acosta JC, 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. DOI: 10.1038/ncb2784.
- [34] Chien Y, Scuoppo C, Wang X, et al. Control of the senescence-associated secretory phenotype by NF- κ B promotes senescence and enhances chemosensitivity [J]. *Genes Dev*, 2011, 25(20): 2125-2136. DOI: 10.1101/gad.17276711.
- [35] Ratnayaka JA, Serpell LC, Lotery AJ. Dementia of the eye: the role of amyloid beta in retinal degeneration [J]. *Eye (Lond)*, 2015, 29(8): 1013-1026. DOI: 10.1038/eye.2015.100.
- [36] Herranz N, Gil J. Mechanisms and functions of cellular senescence [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(4): 1238-1246. DOI: 10.1172/JCI95148.
- [37] 雷艺, 颜华. 衰老与年龄相关性黄斑变性 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2024, 42(1): 76-79. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200602-00392.
- Lei Y, Yan H. Aging and age-related macular degeneration [J]. *Chin J*

- Exp Ophthalmol, 2024, 42 (1) : 76 - 79. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20200602-00392.
- [38] Rea IM, Gibson DS, McGilligan V, et al. Age and age-related diseases: role of inflammation triggers and cytokines [J]. Front Immunol, 2018, 9: 586. DOI: 10. 3389/fimmu. 2018. 00586.
- [39] Yin Y, Zhou Z, Liu W, et al. Vascular endothelial cells senescence is associated with NOD-like receptor family pyrin domain-containing 3 (NLRP3) inflammasome activation via reactive oxygen species (ROS)/thioredoxin-interacting protein (TXNIP) pathway [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2017, 84: 22-34. DOI: 10. 1016/j. biocel. 2017. 01. 001.
- [40] Rodier F, Coppé JP, Patil CK, et al. Persistent DNA damage signalling triggers senescence-associated inflammatory cytokine secretion [J]. Nat Cell Biol, 2009, 11 (8) : 973 - 979. DOI: 10. 1038/ncb1909.
- [41] Hussain AA, Lee Y, Marshall J. Understanding the complexity of the matrix metalloproteinase system and its relevance to age-related diseases: age-related macular degeneration and Alzheimer's disease [J]. Prog Retin Eye Res, 2020, 74: 100775. DOI: 10. 1016/j. pretyeres. 2019. 100775.
- [42] Hussain AA, Lee Y, Zhang JJ, et al. Disturbed matrix metalloproteinase activity of Bruch's membrane in age-related macular degeneration [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52 (7) : 4459-4466. DOI: 10. 1167/iov. 10-6678.
- [43] Cao L, Wang H, Wang F, et al. β -induced senescent retinal pigment epithelial cells create a proinflammatory microenvironment in AMD [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013, 54 (5) : 3738 - 3750. DOI: 10. 1167/iov. 13-11612.
- [44] Cao S, Walker GB, Wang X, et al. Altered cytokine profiles of human retinal pigment epithelium: oxidant injury and replicative senescence [J]. Mol Vis, 2013, 19: 718-728.
- [45] Cvekl A, Piatigorsky J. Lens development and crystallin gene expression: many roles for Pax-6 [J]. Bioessays, 1996, 18 (8) : 621-630. DOI: 10. 1002/bies. 950180805.
- [46] Yan Y, Yu H, Sun L, et al. Laminin $\alpha 4$ overexpression in the anterior lens capsule may contribute to the senescence of human lens epithelial cells in age-related cataract [J]. Aging (Albany NY), 2019, 11 (9) : 2699-2723. DOI: 10. 18632/aging. 101943.
- [47] Soleimani M, Cheraqpour K, Koganti R, et al. Cellular senescence and ophthalmic diseases: narrative review [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2023, 261 (11) : 3067 - 3082. DOI: 10. 1007/s00417-023-06070-9.
- [48] 丁剑锋, 李璐. 细胞衰老在青光眼中的作用研究进展 [J]. 中华实验眼科杂志, 2023, 41 (2) : 183 - 187. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20200604-00394.
- Ding JF, Li L. Research progress of cellular senescence in glaucoma [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2023, 41 (2) : 183-187. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20200604-00394.
- [49] 杜梦贤, 邵正波, 原慧萍. 衰老在视网膜神经节细胞损伤中的作用及意义 [J]. 中华实验眼科杂志, 2023, 41 (12) : 1227 - 1230. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20201009-00680.
- Du MX, Shao ZB, Yuan HP. Role and significance of aging in retinal ganglion cell injury [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2023, 41 (2) : 183-187. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20200604-00394.
- [50] Chi W, Li F, Chen H, et al. Caspase-8 promotes NLRP1/NLRP3 inflammasome activation and IL-1 β production in acute glaucoma [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111 (30) : 11181-11186. DOI: 10. 1073/pnas. 1402819111.
- [51] Oubaha M, Miloudi K, Dejda A, et al. Senescence-associated secretory phenotype contributes to pathological angiogenesis in retinopathy [J]. Sci Transl Med, 2016, 8 (362) : 362ra144. DOI: 10. 1126/scitranslmed. aaf9440.
- [52] Kitazawa K, Inomata T, Shih K, et al. Impact of aging on the pathophysiology of dry eye disease: a systematic review and meta-analysis [J]. Ocul Surf, 2022, 25 : 108 - 118. DOI: 10. 1016/j. jtos. 2022. 06. 004.
- [53] Kirkland JL, Tchkonja T, Zhu Y, et al. The clinical potential of senolytic drugs [J]. J Am Geriatr Soc, 2017, 65 (10) : 2297 - 2301. DOI: 10. 1111/jgs. 14969.
- [54] Wang Y, Tseng Y, Chen K, et al. Reduction in lens epithelial cell senescence burden through dasatinib plus quercetin or rapamycin alleviates d-galactose-induced cataract progression [J]. J Funct Biomater, 2022, 14 (1) : 6. DOI: 10. 3390/jfb14010006.
- [55] Crespo-Garcia S, Tsuruda PR, Dejda A, et al. Pathological angiogenesis in retinopathy engages cellular senescence and is amenable to therapeutic elimination via BCL-xL inhibition [J]. Cell Metab, 2021, 33 (4) : 818-832. DOI: 10. 1016/j. cmet. 2021. 01. 011.
- [56] Hassan JW, Bhatwadekar AD. Senolytics in the treatment of diabetic retinopathy [J]. Front Pharmacol, 2022, 13 : 896907. DOI: 10. 3389/fphar. 2022. 896907.
- [57] Sreekumar PG, Reddy ST, Hinton DR, et al. Mechanisms of RPE senescence and potential role of α B crystallin peptide as a senolytic agent in experimental AMD [J]. Exp Eye Res, 2022, 215 : 108918. DOI: 10. 1016/j. exer. 2021. 108918.
- [58] Ge M, Hu L, Ao H, et al. Senolytic targets and new strategies for clearing senescent cells [J]. Mech Ageing Dev, 2021, 195 : 111468. DOI: 10. 1016/j. mad. 2021. 111468.
- [59] Kim S, Chae JB, Kim D, et al. Supramolecular senolytics via intracellular oligomerization of peptides in response to elevated reactive oxygen species levels in aging cells [J]. J Am Chem Soc, 2023, 145 (40) : 21991-22008. DOI: 10. 1021/jacs. 3c06898.

(收稿日期:2025-09-30 修回日期:2026-03-15)

(本文编辑:施晓萌 骆世平)

读者·作者·编者

本刊对存在科研诚信问题或发表流程中存在严重缺陷稿件的撤稿及其流程

依据中华医学会系列杂志论文发表后撤稿的推荐规范,如发生下列情况本刊将予以撤稿处理:(1)编辑部收到举报并已经证实论文存在较严重的不可信、学术不端或非主观的错误,以至于该论文所报道的发现和结果不可信。(2)论文存在剽窃问题。(3)论文所报道的研究违反医学伦理规范。(4)未被允许的重复发表。(5)在稿件发表流程中存在严重缺陷。上述问题经编辑部严格调查属实后将按照撤稿流程分别在纸版期刊、本刊网站刊登撤稿声明,刊登前编辑部 and 所有作者就撤稿声明的内容达成一致,以保证各方利益。但在无法就撤稿声明的内容与作者达成一致时,如已有充足证据表明必须撤稿,本刊将尽快刊出撤稿声明。撤稿声明对所有读者免费开放,以最大限度地减少该论文发表带来的负面影响。编辑对存在科研诚信问题或发表流程中存在严重缺陷稿件的撤稿拥有最终决定权。

(本刊编辑部)