

· 综 述 ·

衰老细胞与衰老：靶向衰老细胞药物研究进展

孙曼婷 高东晓 罗 瑛 刘 静

我国已经进入老龄化社会，预计到 2050 年，将有 3.65 亿 65 岁以上的中国公民，其中 80 岁以上人口将达 1.15 亿^[1]。衰老是许多慢性疾病的首要危险因素，主要表现为机体各个器官功能的逐渐衰退，激素调控水平的下降，易出现各器官退行性疾病，如白内障、骨质疏松、糖尿病、心血管疾病、神经退行性疾病和肿瘤等^[2]。研究显示，衰老细胞累积是驱动衰老和衰老相关疾病发生发展的重要因素，也是机体衰老的基础^[3]。因此，衰老细胞成为延缓人口老龄化和防治老年疾病的一个新靶点。笔者对衰老细胞与个体衰老的联系，衰老细胞特征以及靶向衰老细胞药物研究进展等进行综述，为靶向衰老细胞的药物研究提供理论基础和科学依据。

1 细胞衰老与个体衰老 生物学将衰老分为个体衰老和细胞衰老。个体衰老表现为生理性功能的退化、恶性细胞过度增殖以及炎症的发生^[4]，其所引起的器官功能障碍最终会引起一系列与年龄相关的疾病，如阿尔茨海默病、帕金森病、糖尿病等^[5]。细胞衰老是程序化的周期阻滞，发生在二倍体细胞中并限制其寿命延长^[4]，与多种刺激因素有关，除复制诱导之外，还包括端粒侵蚀、DNA 损伤、活性氧（reactive oxygen species, ROS）及其他促有丝分裂和代谢应激源^[6]。绝大多数情况下，衰老细胞是不可逆的^[7]，它的积累会导致与年龄相关疾病的发生，最终导致个体衰老^[3, 8]。基于衰老细胞的特征，研究靶向衰老细胞活性药物是抗衰老药物研究的重要目标。

2 衰老细胞的特征 衰老细胞最显著的特征是持续的 DNA 损伤应答（DNA damage response, DDR），通过激活 p53/p21 和 p16INK4A/RB 通路诱导细胞周期停滞和衰老^[9]。其还能高表达 B 淋巴细胞瘤（B-cell lymphoma, Bcl）家族蛋白，具有较低

的线粒体外膜通透性和较强的抗凋亡特性^[10]。高水平的细胞分泌活性是衰老细胞的另一重要特征，其通过自分泌和旁分泌的方式分泌 β -半乳糖苷酶和衰老相关分泌表型（senescence-associated secretory phenotype, SASP），加速衰老进程^[11]。SASP 包括白介素（interleukin, IL）-6、IL-10、IL-1 α 、趋化因子 5（chemokine ligand 5, CXCL5）、肝细胞生长因子（hepatocyte growth factor, HGF）、基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinase, MMPs）等一系列相关因子^[12-14]。此外，衰老细胞会出现体积增加、细胞核变大代谢增强、端粒缩短或端粒酶功能异常的特征^[15]。

3 靶向衰老细胞药物研究现状 靶向衰老细胞可以改善个体衰老进而防治衰老相关疾病^[16]，根据作用机制可分为裂解衰老细胞的化合物（senolytic）、中和 SASP 的化合物和激活免疫系统的化合物。

3.1 Senolytic 类化合物（表 1）对衰老细胞具有细胞毒性，直接裂解衰老细胞的化合物被称为 senolytic，其主要通过抑制衰老细胞中抗凋亡因素来诱导衰老细胞凋亡^[17]。这些因素包括 B 细胞淋巴瘤-2 基因（B-cell lymphoma-2, Bcl-2）、B 细胞淋巴瘤-xL 家族（B-cell lymphoma-xL, Bcl-xL）、磷脂酰肌醇 3-激酶（phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K）、蛋白激酶 B（protein kinase B, Akt）、ROS 保护、新陈代谢、双微体 2 基因（murine double minute2, MDM2）、p53、p21、完全纤溶酶原激活物抑制剂 1/2（plasminogen activator inhibitor type 1/2, PAI-1/2）、雌激素受体（estrogen receptor, ER）、酪氨酸激酶（tyrosine kinase, TK）、低氧诱导因子 1 α （hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α ）和热休克蛋白 90（heat shock protein 90, HSP90）等，这些都是已知 senolytic 的作用靶点^[18, 19]。目前报道的 senolytic 包括合成化合物和天然化合物。

3.1.1 合成化合物 达沙替尼（dasatinib）是第一个 senolytic，它是一种 Bcr-Abl 融合基因 I 和 Src 酪氨酸激酶双重抑制剂，广泛的用于白血病的临床治疗^[20]，主要不良反应包括血液学毒性、腹泻、

基金项目：云南省应用基础研究计划项目（No. 2018FB148）

作者单位：昆明理工大学医学院（昆明 650500）

通讯作者：刘 静，Tel: 0871-65916005, E-mail: jingliu1437@

163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20220328.011

表 1 Senolytic 类化合物

中文名称	英文名称	作用类型	不良反应
达沙替尼	Dasatinib	酪氨酸激酶抑制剂	血液学毒性、腹泻、头痛等
帕比司他	Panobinostat	去乙酰化酶抑制剂	血液学毒性、胃肠道紊乱
—	Navitoclax (ABT-263)	Bcl 抑制剂	血液学毒性、肝酶升高、胃肠道紊乱等
热休克蛋白 90 抑制剂	HSG90 inhibitor	靶向癌症伴侣蛋白 HSG90	—
FOXO4-p53 靶向肽	FOXO4-p53 Targeted peptide	靶向 FOXO4 与 p53 的相互作用	—
2-脱氧-D-葡萄糖	2-DG	Mcl-1/Bcl-2/Bcl-xL 抑制剂	血糖升高
姜黄素	Curcumin	NF-κ B 抑制剂	药效低
毒毛旋花苷 G	Ouabain	Na ⁺ /K ⁺ -ATPase 抑制剂	—
地高辛	Digoxin	Na ⁺ /K ⁺ -ATPase 抑制剂	—
漆黄素	Fisetin	PI3K-mTOR 抑制剂	—
阿奇霉素	Azithromycin	—	—
罗红霉素	Roxithromycin	—	—

头痛等^[21, 22]。研究发现，它和槲皮素 (quercetin) 联合使用能够更好的清除衰老细胞^[17]。帕比司他 (panobinostat) 是一种组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase inhibitor, HDAC) 抑制剂，用来治疗多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM)^[23]，最常见的不良反应是血液学异常和胃肠道紊乱^[24]。帕比司他能够特异性靶向 Bcl-2 家族蛋白的 BH3 结构域，清除化疗诱导的衰老 (chemotherapy-induced senescence, CIS) 细胞^[25]。Navitoclax (ABT-263) 是抗凋亡蛋白 Bcl-2 和 Bcl-xL 特异性抑制剂^[26]，能选择性地诱导衰老的人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVECs) 凋亡。其临床常见不良反应包括血液学异常，肝酶升高和胃肠道紊乱^[27]。HSP90 是大多致癌酪氨酸激酶的分子伴侣，通过抑制 HSP90 能够使 Ercc1^{-/-} 体内 p16INK4a 表达降低 50% 并延迟年龄相关疾病的发生，其作用与抑制 p-Akt 有关^[18]。在 IMR90 细胞中，叉头转录因子 4 (forkhead box O4, FOXO4) -p53 靶向肽能干扰 FOXO4 与 p53 的相互作用，释放衰老细胞中的活性 p53，清除 CIS 细胞^[28]。2-脱氧-D-葡萄糖 (2-Deoxy-D-glucose, 2-DG) 能选择性清除衰老的血管平滑肌细胞和化疗诱导的衰老细胞^[29]，但 2-DG 会导致血糖升高的不良影响^[30]。除了这些已被阐明作用机制的 senolytic，阿奇霉素 (azithromycin) 和罗红霉素 (roxithromycin) 也具有清除衰老细胞的活性但作用机制不清^[31]，通过对这些药物作用机制的研究能够实现老药新用。

3.1.2 天然化合物 槲皮素可以通过抑制促增殖基因 (即 PI3K 和其他激酶) 诱导衰老细胞凋亡^[32]。最新的研究显示，用达沙替尼和槲皮素联合治疗特发

性纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 能使受试者的六分钟步行距离平均提高 21.5 m^[33]。漆黄素 (fisetin) 同样也能通过抑制 PI3K-mTOR 通路清除衰老的 HUVECs^[34]。姜黄素 (curcumin) 是一种细胞核因子 (nuclear factor, NF) -κ B 抑制剂^[35]，长时间以来被用于治疗动脉粥样硬化和阿尔茨海默病等衰老相关疾病，但姜黄素水溶率低，口服给药疗效差。而姜黄素的类似物 EF24 相比姜黄素其生物利用率有所提高，且能和 ABT263 协同作用以降低不良反应^[36]。治疗心衰的药物毒毛旋花苷 G (ouabain) 和地高辛 (digoxin) 都是 Na⁺/K⁺-ATPase 抑制剂，也同样具有广谱的 senolytic 活性^[37]，但其作用机制尚不明确，阐明这些药物的作用机制同样可以实现老药新用。

3.2 中和 SASP 的化合物 (表 2) 中和衰老细胞分泌的 SASP 从而延缓衰老细胞周围非衰老细胞的衰老进程是抗衰老的另一策略。二甲双胍 (metformin)、雷帕霉素 (rapamycin)、白藜芦醇 (resveratrol) 和 JAK 抑制剂等均具有中和 SASP 的活性。

表 2 中和 SASP 的化合物

中文名称	英文名称	作用类型	不良反应
二甲双胍	metformin	NF-κ B 抑制剂	胃肠道紊乱
雷帕霉素	rapamycin	mTOR 抑制剂	贫血、腹泻、高血压等
白藜芦醇	reaveratrol	NF-κ B 抑制剂	—
JAK 抑制剂	JAK inhibitor	JAK 抑制剂	—

二甲双胍在临床上被广泛用于治疗 2 型糖尿病，常见的不良反应是胃肠道功能紊乱^[38]。其通过抑制 IKK/NF-κ B 活性减少 SASP 的产生进而抑制肿瘤发生发展^[39]。雷帕霉素是一种 mTORC1 的靶向抑

制剂，其通过抑制丝裂原激活蛋白激酶 2 (mitogen activated protein kinase activated protein kinase 2, MAPKAPK2) 的翻译降低 SASP 的水平^[40]。其不良反应包括贫血、腹泻、高血压等^[41]。白藜芦醇和表没食子儿茶素没食子酸酯 (epigallocatechin gallate, EGCG) 均是 NF-κ B 抑制剂，前者通过抑制组蛋白去乙酰化酶 1 (sirtuin1, SIRT1) /NF-κ B 信号通路下调 SASP 相关促炎细胞因子如 IL-8 和肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor alpha, TNF-α) 的水平^[42]。后者直接能下调 3T3-L1 前脂肪细胞中 TNF-α 和 IL-6 的水平^[43]。类似的天然化合物还有柚皮素、芹菜素、紫檀芪、山柰酚、儿茶素等^[44]，这些天然化合物比合成化合物相对更安全，具有更好的应用前景^[45]。研究显示，JAK 途径在调节细胞因子产生中起重要作用^[46]，而 JAK 抑制剂可降低 HUVECs 中的 SASP 如 IL-6、IL-8 的表达，改善衰老细胞^[47]。

3.3 激活免疫细胞的化合物 年轻个体中也会有衰老细胞的产生，但是机体可以通过激活自身的免疫系统将其清除。然而在衰老个体中，由于免疫系统功能减退，衰老细胞就能逃逸免疫系统的监视而不被清除。因此，如果能够在衰老个体中增强免疫系统中具有清除衰老细胞的功能的免疫细胞活性，如巨噬细胞和 NK 细胞，就有望清除衰老细胞^[48]。研究发现，芹菜素 (apigenin) 和柚皮素 (naringenin) 均能通过增强免疫细胞的功能来延缓衰老。芹菜素能够促进 M2 巨噬细胞激活过氧化物酶体增殖剂激活受体 (peroxisome proliferators-activated receptors γ, PPAR γ)，从而通过阻止 p65 核易位减少 NF-κ B 活化，进而减轻炎症^[49]。柚皮素可增强 NK 细胞活性，诱导 B 细胞增殖并抑制巨噬细胞氧化^[50]。到目前为止，通过激活免疫细胞来清除衰老细胞的化合物研究较少，从免疫的角度靶向衰老细胞是延缓衰老研究的新方向。

4 延缓衰老的中药 (表 3) 清除衰老细胞和抑制 SASP 分泌需要从整体水平上针对衰老细胞的不同特性进行多靶点，多途径的干预。以整体观念为指导的中医药因其具有多靶点活性的优势近年来在抗衰老药物研究中备受关注。目前发现的大多抗衰老中药主要通过降低炎症因子的水平或抑制自由基提高超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 的水平延缓衰老。如红景天提取物能减少炎症细胞因子 IL-6 和 TNF-α 的释放^[51]；赤芍总苷能降低衰老大鼠脑组织 IL-33 水平^[52]；头顶一颗珠提取物能提高 SOD

水平，下调衰老大鼠海马体氧化损伤标志物丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 水平^[53]；部分中药复方同样具有延缓衰老的功效，例如金匮肾气丸，它能提高小鼠肝脏 SOD 水平，降低 MDA 水平，提高小鼠体内端粒酶的含量及脑和肝脏中 TERT 基因的表达水平^[54]；六味地黄丸能降低 D-gal 诱导的衰老小鼠肾中 MDA 含量，提高 SOD 含量^[55]；还有复方双参颗粒、复方珍珠胶囊和中药四君子汤等^[56-58]，它们都能通过增加 SOD 活性从而延缓衰老进程。

表 3 延缓衰老的中药

中文名称	作用类型
红景天	降低 IL-6/TNF-α 水平
赤芍总苷	降低 IL-33 水平
头顶一颗珠	降低 MDA 水平，提高 SOD 水平
金匮肾气丸	降低 MDA 水平，提高 SOD/TERT 水平
六味地黄丸	降低 MDA 水平，提高 SOD 水平
复方双参颗粒	提高 SOD 水平
复方珍珠胶囊	提高 SOD 水平
四君子汤	提高 SOD 水平

5 小结 (图 1) 综上所述，靶向衰老细胞的抗衰老途径和药物的研究已经取得实质性进展。但现在的研究缺乏考虑衰老细胞的异质性，并非所有衰老细胞都具有促衰老作用，比如在伤口修复的过程中衰老细胞具有促进伤口愈合的功能。因此，应确定衰老细胞的亚型并对其进行分类，找到促衰老的衰老细胞的共同靶标，在这些靶标的基础上研发靶向衰老细胞的药物，实现衰老细胞的精确清除。除此之外，目前大部分靶向衰老细胞的化合物均具有一定的毒副作用，且有靶点单一等局限性。中药具有毒副作用低、多靶点、多途径的优势，相信随着衰老机制研究的不断

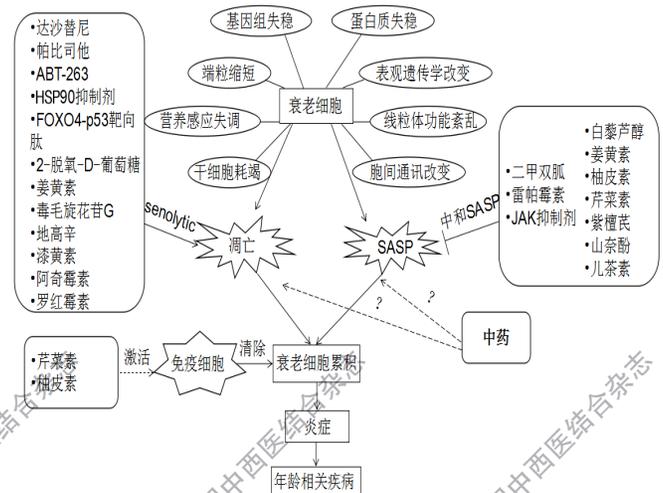


图 1 靶向衰老细胞的途径

深入以及传统中药现代化研发技术的日臻成熟，靶向衰老细胞的研究和抗衰老中药的研发有望取得更多的突破。

参 考 文 献

- [1] Fang EF, Xie C, Schenkel JA, et al. A research agenda for aging in China in the 21st century[J]. *Ageing Res Rev*, 2015, 24 (Pt B): 197–205.
- [2] Tchkonja T, Kirkland JL. Aging, cell senescence, and chronic disease: emerging therapeutic strategies[J]. *J Am Med Assoc*, 2018, 320: 1319–1320.
- [3] McHugh D, Gil J. Senescence and aging: Causes, consequences, and therapeutic avenues[J]. *J Cell Biol*, 2018, 217 (1): 65–77.
- [4] Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains[J]. *Exp Cell Res*, 1961, 25: 585–621.
- [5] Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L, et al. The hallmarks of aging[J]. *Cell*, 2013, 153 (6): 1194–1217.
- [6] Itahana K, Campisi J, Dimri GP. Methods to detect biomarkers of cellular senescence: the senescence-associated beta-galactosidase assay[J]. *Methods Mol Biol*, 2007, 371: 21–31.
- [7] Li Y, Zhao H, Huang X, et al. Embryonic senescent cells re-enter cell cycle and contribute to tissues after birth[J]. *Cell Res*, 2018, 28 (7): 775–778.
- [8] LeBrasseur NK, Tchkonja T, Kirkland JL. Cellular senescence and the biology of aging, disease, and frailty[J]. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*, 2015, 83: 11–18.
- [9] van Deursen JM. The role of senescent cells in ageing[J]. *Nature*, 2014, 509 (7501): 439–446.
- [10] Childs BG, Gluscevic M, Baker DJ, et al. Senescent cells: an emerging target for diseases of ageing[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16 (10): 718–735.
- [11] Birch J, Gil J. Senescence and the SASP: many therapeutic avenues[J]. *Genes Dev*, 2020, 34 (23–24): 1565–1576.
- [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[J]. *PLoS Biol*, 2008, 6 (12): 2853–2868.
- [13] Faget DV, Ren Q, Stewart SA. Unmasking senescence: context-dependent effects of SASP in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19 (8): 439–453.
- [14] Malaquin N, Martinez A, Rodier F. Keeping the senescence secretome under control: molecular reins on the senescence-associated secretory phenotype[J]. *Exp Gerontol*, 2016, 82: 39–49.
- [15] Yanai H, Fraifeld VE. The role of cellular senescence in aging through the prism of Koch-like criteria[J]. *Ageing Res Rev*, 2018, 41: 18–33.
- [16] Baker DJ, Wijshake T, Tchkonja T, et al. Clearance of p16Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders[J]. *Nature*, 2011, 479 (7372): 232–236.
- [17] Zhu Y, Tchkonja T, Pirtskhalava T, et al. The Achilles' heel of senescent cells: from transcriptome to senolytic drugs[J]. *Aging cell*, 2015, 14 (4): 644–658.
- [18] Fuhrmann-Stroissnigg H, Ling YY, Zhao J, et al. Identification of HSP90 inhibitors as a novel class of senolytics[J]. *Nature Commun*, 2017, 8 (1): 422.
- [19] Kirkland JL, Tchkonja T, Zhu Y, et al. The clinical potential of senolytic drugs[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2017, 65 (10): 2297–2301.
- [20] Montero JC, Seoane S, Ocana A, et al. Inhibition of SRC family kinases and receptor tyrosine kinases by dasatinib: possible combinations in solid tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17 (17): 5546–5552.
- [21] Hartmann JT, Haap M, Kopp HG, et al. Tyrosine kinase inhibitors—a review on pharmacology, metabolism and side effects[J]. *Curr Drug Metab*, 2009, 10 (5): 470–481.
- [22] Zulbaran-Rojas A, Lin HK, Shi Q, et al. A prospective analysis of symptom burden for patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with frontline second- and third-generation tyrosine kinase inhibitors[J]. *Cancer Med*, 2018, 7 (11): 5457–5469.
- [23] Fenichel MP. FDA approves new agent for multiple

- myeloma[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2015, 107 (6): djv165.
- [24] San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, et al. Overall survival of patients with relapsed multiple myeloma treated with panobinostat or placebo plus bortezomib and dexamethasone (the PANORAMA 1 trial): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Haematol*, 2016, 3 (11): e506–e515.
- [25] Samaraweera L, Adomako A, Rodriguez-Gabin A, et al. A Novel indication for panobinostat as a senolytic drug in NSCLC and HNSCC[J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1): 1900.
- [26] Chang J, Wang Y, Shao L, et al. Clearance of senescent cells by ABT263 rejuvenates aged hematopoietic stem cells in mice[J]. *Nat Med*, 2016, 22 (1): 78–83.
- [27] Cleary JM, Lima CM, Hurwitz HI, et al. A phase I clinical trial of navitoclax, a targeted high-affinity Bcl-2 family inhibitor, in combination with gemcitabine in patients with solid tumors[J]. *Invest New Drugs*, 2014, 32 (5): 937–945.
- [28] Baar MP, Brandt RM, Putavet DA, et al. Targeted apoptosis of senescent cells restores tissue homeostasis in response to chemotoxicity and aging[J]. *Cell*, 2017, 169 (1): 132–147.
- [29] Gardner SE, Humphry M, Bennett MR, et al. Senescent vascular smooth muscle cells drive inflammation through an interleukin-1alpha-dependent senescence-associated secretory phenotype[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35 (9): 1963–1974.
- [30] Voss M, Lorenz NI, Luger AL, et al. Rescue of 2-deoxyglucose side effects by ketogenic diet[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19 (8): 2462.
- [31] Ozsvari B, Nuttall JR, Sotgia F, et al. Azithromycin and Roxithromycin define a new family of "senolytic" drugs that target senescent human fibroblasts[J]. *Aging (Albany NY)*, 2018, 10 (11): 3294–3307.
- [32] Hwang HV, Tran DT, Rebuffatti MN, et al. Investigation of quercetin and hyperoside as senolytics in adult human endothelial cells[J]. *PLoS One*, 2018, 13 (1): e0190374.
- [33] Justice JN, Nambiar AM, Tchkonja T, et al. Senolytics in idiopathic pulmonary fibrosis: results from a first-in-human, open-label, pilot study[J]. *EBio Med*, 2019, 40: 554–563.
- [34] Zhu Y, Doornebal EJ, Pirtskhalava T, et al. New agents that target senescent cells: the flavone, fisetin, and the BCL-XL inhibitors, A1331852 and A1155463[J]. *Aging (Albany NY)*, 2017, 9 (3): 955–963.
- [35] Sikora E, Bielak-Zmijewska A, Mosieniak G, et al. The promise of slow down ageing may come from curcumin[J]. *Curr Pharm Des*, 2010, 16 (7): 884–892.
- [36] Li W, He Y, Zhang R, et al. The curcumin analog EF24 is a novel senolytic agent[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11 (2): 771–782.
- [37] Martin N, Soriani O, Bernard D. Cardiac glycosides as senolytic compounds[J]. *Trends Mol Med*, 2020, 26 (3): 243–245.
- [38] Okayasu S, Kitaichi K, Hori A, et al. The evaluation of risk factors associated with adverse drug reactions by metformin in type 2 diabetes mellitus[J]. *Biol Pharm Bull*, 2012, 35 (6): 933–937.
- [39] Moiseeva O, Deschenes-Simard X, St-Germain E, et al. Metformin inhibits the senescence-associated secretory phenotype by interfering with IKK/NF-kappaB activation[J]. *Aging cell*, 2013, 12 (3): 489–498.
- [40] Wang R, Yu Z, Sunchu B, et al. Rapamycin inhibits the secretory phenotype of senescent cells by a Nrf2-independent mechanism[J]. *Aging cell*, 2017, 16 (3): 564–574.
- [41] Martinet W, De Loof H, De Meyer GR. mTOR inhibition: a promising strategy for stabilization of atherosclerotic plaques[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 233 (2): 601–607.
- [42] Liu S, Zheng Z, Ji S, et al. Resveratrol reduces senescence-associated secretory phenotype by SIRT1/NF-kappaB pathway in gut of the annual fish *nothobranchius guentheri*[J]. *Fish Shellfish Immunol*, 2018, 80: 473–479.
- [43] Kumar R, Sharma A, Kumari A, et al. Epigallocatechin gallate suppresses premature senescence of preadipocytes by inhibition of

- PI3K/Akt/mTOR pathway and induces senescent cell death by regulation of Bax/Bcl-2 pathway[J]. *Biogerontology*, 2019, 20 (2): 171-189.
- [44] Gurau F, Baldoni S, Prattichizzo F, et al. Anti-senescence compounds: a potential nutraceutical approach to healthy aging[J]. *Ageing Res Rev*, 2018, 46: 14-31.
- [45] Aliper A, Jellen L, Cortese F, et al. Towards natural mimetics of metformin and rapamycin[J]. *Aging*, 2017, 9 (11): 2245-2268.
- [46] Meyer SC, Levine RL. Molecular pathways: molecular basis for sensitivity and resistance to JAK kinase inhibitors[J]. *Clin cancer Res*, 2014, 20 (8): 2051-2059.
- [47] Xu M, Tchkonina T, Ding H, et al. JAK inhibition alleviates the cellular senescence-associated secretory phenotype and frailty in old age[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112 (46): E6301-6310.
- [48] Salminen A. Feed-forward regulation between cellular senescence and immunosuppression promotes the aging process and age-related diseases[J]. *Ageing Res Rev*, 2021: 101280.
- [49] Feng X, Weng D, Zhou F, et al. Activation of PPAR gamma by a natural flavonoid modulator, apigenin ameliorates obesity-related inflammation via regulation of macrophage polarization[J]. *EBio Med*, 2016, 9: 61-76.
- [50] Maatouk M, Elgueder D, Mustapha N, et al. Effect of heated naringenin on immunomodulatory properties and cellular antioxidant activity[J]. *Cell stress Chaperones*, 2016, 21 (6): 1101-1109.
- [51] 周思思. 红景天中有效成分的分离纯化、鉴定及活性研究 [D]. 广州: 华南理工大学, 2018.
- [52] 张海燕, 刘忠锦, 陈志伟. 赤芍总苷对 D- 半乳糖诱导衰老大鼠脑组织 Toll 受体和 IL-33 的实验研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2013, 33 (6): 830-833.
- [53] 王子礼, 陈显兵, 王凤杰, 等. 头顶一颗珠对衰老大鼠认知及海马 BDNF、TrkB 的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2020, 40 (11): 1373-1377.
- [54] 万向. 金匮肾气丸对衰老模型小鼠端粒酶的影响 [D]. 重庆: 西南大学, 2011.
- [55] 李红波, 王小琴, 熊飞, 等. 六味地黄丸对 D- 半乳糖致衰老大鼠抗氧化功能影响的实验研究 [J]. *中国中医药科技*, 2019, 26 (1): 3.
- [56] 侯会芳, 袁震徽, 王振波, 等. 复方双参颗粒抗氧化活性与抗衰老作用研究 [J]. *人参研究*, 2019, 31 (5): 3.
- [57] 刘晓琰, 钟晗, 崔敏, 等. 复方珍珠胶囊对去卵巢大鼠抗衰老作用的机制研究 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2017, 12 (3): 4.
- [58] 孙娜, 徐钢, 张凡, 等. 四君子汤 (生晒参 / 红参) 对 H₂O₂ 诱导 H9c2 心肌细胞凋亡的保护作用研究 [J]. *中国中药杂志*, 2015, 40 (10): 5.

(收稿: 2020-10-13 在线: 2022-06-10)

责任编辑: 赵芳芳