

编者按

衰老已成为我国乃至全球面临的重大科学命题与社会挑战。能否找到衰老以及相关疾病背后的普适性或特异性规律?能否针对衰老以及相关疾病进行评估与检测?能否实现早期识别并及时干预?为了回答这些问题,2017年,国家自然科学基金委员会启动了“器官衰老与器官退行性变化的机制”重大研究计划。

历经8年攻关,重大研究计划在基础理论、技术方法和干预策略上取得了一系列重要突破,为积极应对人口老龄化国家战略提供了坚实的科技支撑,也为全球健康老龄化研究提供了“中国方案”。

解开衰老密码 护航“银发”健康

——记国家自然科学基金重大研究计划“器官衰老与器官退行性变化的机制”

■本报记者 冯丽妃

衰老是生命进程中不可回避的自然现象,也是一道关乎国计民生、影响亿万人民生活质量的时代命题。

根据《2024年度国家老龄事业发展公报》,截至2024年末,我国人均预期寿命79.0岁,65周岁及以上老年人口已达2.2亿,从2014年占总人口的10.1%增至15.6%。根据联合国标准,我国已步入深度老龄化社会。数字背后是许多老年人长期带病生存的严峻现实,以及给家庭和健康体系带来的沉重负担。

能否延缓衰老?能否治愈衰老相关退行性疾病?为回答这些国际科学前沿问题,2017年,“器官衰老与器官退行性变化的机制”重大研究计划(以下简称重大研究计划)应运而生,在国内首次系统、集成和规模化地开展衰老相关研究。“这是一场集结了全国41家顶尖科研单位、涉及193个项目的科学大会战,横跨生命科学、临床医学、化学、信息科学、工程学等多个学科,旨在系统解析衰老的底层逻辑,并给出应对策略。”重大研究计划指导专家组组长、中国科学技术大学教授申勇对《中国科学报》说。

8年间,重大研究计划产出了千余篇高水平论文、数十项核心专利,在基础理论、技术方法和干预策略等方面取得了一系列重要突破,使中国在全球衰老研究领域实现了从跟跑、并跑到部分领跑的跨越。近日,这项重大研究计划完成评估。

破解谜题,打开衰老“黑箱”

人为什么会老?一直以来,衰老如同一个不可逆的“黑箱”,人们很难知其所以然。“重大研究计划的首要任务就是打开这个‘黑箱’。”重大研究计划指导专家组副组长、中山大学教授松阳洲对《中国科学报》说。

为破解谜题,2018年在重大研究计划的支撑下,研究团队在海南澄迈的“长寿之乡”,对171例长寿家系成员进行了大规模外周血白细胞转录组测序,发现百岁老人的自噬-溶酶体通路基因表达上调。由于自噬-溶酶体系统负责清除受损的蛋白质和细胞器,这意味着长寿老人往往拥有更高效的“细胞清洁系统”。

该研究还发现,通过饥饿诱导的方法可以增强细胞自噬功能,为通过饮食调控衰老提供了理论支撑。不过,研究提示,不能为了健康长寿而不吃饭,而应保证必需的营养成分。

除了找到“抗衰老因子”,研究人员还揭示

了“衰老驱动因素”的存在。他们发现,伴随衰老,基因组中沉寂的古病毒——内源性逆转录病毒会因表观遗传失序而“复活”,开启衰老“潘多拉魔盒”,通过激活免疫和炎症信号,加速细胞与多组织器官的衰老。这项研究成果2023年发表于《细胞》,入选国家自然科学基金委员会发布的2023年度“中国科学十大进展”,并被国际同行评价为“里程碑式”的发现。

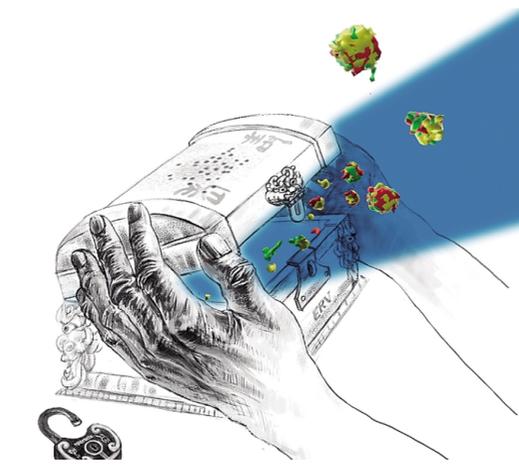
大脑是人类最重要也是最复杂的器官,重大研究计划在破解大脑衰老这一国际难题方面,取得了多项突破性进展。研究者发现阿尔茨海默病最强的遗传风险因子——载脂蛋白E4(APOE4)会扰乱神经元内的胆固醇代谢稳态,进而影响组蛋白乙酰化和基因表达,最终损害学习记忆功能;发现衰老中的局部炎症促使NK细胞清除海马区神经母细胞,阻碍神经再生并导致认知下降。

“这些研究改变了我们对衰老的传统认知。”重大研究计划指导专家组成员、首都医科大学宣武医院教授陈彪说,“研究对了解代谢系统、免疫系统在推动衰老及相关疾病方面的作用具有重要启示,开辟了免疫系统在衰老研究中的新方向。”

早期识别与预警衰老“把脉”

上医治未病。对于衰老及其相关疾病而言,早期识别与预警的价值远胜于晚期治疗。为了给衰老“把脉”,重大研究计划团队整合单细胞及空间转录组学检测等前沿技术,绘制了全球首个“多器官衰老时空图谱”,系统揭示了心、脑、肺、血管、卵巢、胰岛等多个重要器官在衰老过程中的细胞与分子变化规律。

基于此,研究人员发现了一个新的衰老标志——免疫球蛋白IgG,其异常积累会导致跨器官的共性衰老。该研究成果2024年发表于《细胞》,入选中国科协生命科学学会联合体评选的年度“中国生命科学十大进展”,被国际科



内源性古病毒“复活”,开启衰老“潘多拉魔盒”。 研究团队供图

学界评价为“为衰老及相关疾病的预警和治疗提供了重要的‘指针’”。

在个体化衰老速率评估方面,研究团队基于近5000人的三维面部图像和深度学习模型,结合多组学数据和生活方式信息,能够仅凭一张照片预测一个人的生物学年龄,平均误差仅2.79岁。研究团队还建立了基于红外人脸图像的“衰老时钟”,通过收集2811名20至90岁健康个体的面部红外热成像图像,建立“热年龄”模型,后者可有效用于预测代谢性疾病。

“这为精准评估和干预个体衰老提供了方法学基础。”重大研究计划指导专家组成员、国家卫生健康委老年医学研究所教授黎健说。

在衰老及退行性疾病预警方面,研究人员发现,睡眠发挥着关键作用。近千人队列研究显示,睡眠时间与阿尔茨海默病生物标志物呈“倒U形”关系,即睡眠不足或过多都增加认知障碍风险,而每晚睡6至6.5小时可降低风险。“为了预防认知障碍和痴呆的发生,应该重视睡眠管理。”黎健说。

此外,研究人员还发现,血液中靶向β淀粉样蛋白(Aβ)氨基末端的自身抗体水平异常升高,与阿尔茨海默病严重程度和进展速度显

著相关,为这一难治性疾病的早期筛查提供了新方法。

“这些生物学标志物的发现,有助于在疾病症状出现前及时干预,是提高老年人生活质量的关键。”重大研究计划指导专家组成员、清华大学教授李梢说。

打造抗衰“工具箱”

为了干预衰老,重大研究计划构建了覆盖小分子药物、基因治疗、细胞治疗和生活方式干预的全方位“工具箱”。

在重大研究计划的资助下,2024年,研究人员在发表于《细胞》的一项研究“老药新用”中,首次在食蟹猴模型中证实二甲双胍可逆转多衰老时钟,为人类延缓衰老应用提供了灵长类动物关键证据。论文发表后,被《自然》《科学》等期刊相继报道。

美国波士顿麻省总医院的分子遗传学家Alex Soukas评价道:“除小鼠实验外,这是我所见过的对二甲双胍作用最为精确和全面的分析。我对这种药物在(灵长类)多种组织中的广泛影响感到十分惊讶。”

在重大研究计划的资助下,针对亨廷顿舞蹈症这一遗传性神经退行性疾病,2019年,研究人员在发表于《自然》的一项研究中,创新性地提出了“小分子胶水”——自噬体连接化合物(ATTEC)的药物新概念。该药物像胶水一样,能将突变的HTT蛋白与细胞内负责蛋白降解的自噬小体连接在一起,促进靶蛋白降解。

“这项研究成果不但为亨廷顿病治疗药物的开发带来新希望,也为治疗其他与衰老相关的神经退行性疾病,比如阿尔茨海默病与帕金森病,带来了曙光。”重大研究计划指导专家组成员、中国科学院成都生物研究所研究员张国林说,该研究不仅入选《自然》年度全球十大杰出科技论文,其产生的专利也已转化,获里程碑许可协议。

在基因与细胞治疗等前沿领域,重大研究计划也取得了重要进展。研究人员发现了能促进衰老的关键基因——组蛋白乙酰转移酶的编码基因KAT7;找到间充质干细胞的“年轻化”因子——表观遗传调节蛋白CBX4,将编码CBX4的慢病毒注射到骨关节炎小鼠的关节腔内,可降低衰老细胞比例,刺激软骨再生;通过基因编辑,获得遗传增强型干细胞,其不仅具有更强的自我更新和组织修复能力,还能治疗

下肢和心肌缺血等血管退行性疾病,为设计针对不同组织和疾病的优质干细胞治疗方案奠定基础。

此外,研究人员还绘制了大鼠9种器官在热量限制干预下的单细胞图谱,发现适度减少热量摄入,可显著减轻全身炎症反应、延缓多器官衰老进程。

展望未来,为“银发”健康注入动力

当前,中国正迈向银发社会的深水区。据《中国银发经济报告(2024)》预计,2030年前后,中国将进入65岁及以上老年人口占比超20%的超级老龄化社会。重大研究计划在新模型、新技术、新平台等多个研究基础方面,进行了全方位的布局,实现了多项“首次”,给未来的研究打下了坚实基础。

由于传统的小鼠模型与人类衰老存在较大差异,科学家成功建立了包括世界首例SIRT6敲除猴、早衰猴、亨廷顿病基因敲入猪等一系列大型动物模型,对基础和转化研究、药物筛选和治疗具有重要价值。

他们建立了活细胞增殖示踪技术Pro-Tracer,使连续追踪成年体内增殖时间跨度的细胞成为可能,为器官修复和再生提供有力技术支持;建立了世界上首个单细胞代谢组质谱检测技术,将细胞代谢检测推向单细胞、亚细胞水平;研制出系列高灵敏度荧光探针,实现了活体内核心代谢物的实时成像。“这些技术不仅服务于衰老研究,也为整个生命科学领域提供了强大工具。”重大研究计划指导专家组成员、中南大学教授刘峰说。

此外,重大研究计划研究团队还在全球率先建立了系统的衰老研究伦理治理行动框架,增强了我国在这一领域的的话语权;创办了“老顽童”科普公众号,用通俗易懂的语言向公众传播衰老科学知识;建立了不同物种多组学衰老数据库Aging Atlas,截至2025年10月,已获得来自120余个国家和地区的约506万次访问或数据请求,为全球衰老研究提供了重要的数据支撑。

不过,衰老研究任重道远。“未来,需要进一步巩固并扩大我国在该领域的领先优势,补齐核心技术自主创新、高端仪器、人工智能建模、基因编辑及原创药物研发方面的‘短板’,构建贯通基础-临床-产业的完整转化平台,将生物标志物及时整合进早期筛查体系,尽快实现临床干预。”申勇说。

系统揭示衰老多维新机制 开辟抗衰新路径

在重大研究计划的支持下,我国科学家在衰老这一生命科学前沿领域取得了重要突破。研究团队发现,人类基因组中沉睡的内源性逆转录病毒在衰老过程中会被“唤醒”,这些“化石病毒”的复活能够驱动细胞衰老,甚至像传染病一样在细胞间传播衰老信号。这项研究不仅刷新了人类对衰老本质的认识,更为预防老年疾病、延长健康寿命提供了全新思路。

第三军医大学教授王延江向《中国科学报》介绍,通过聚焦于大脑衰老等关键场景,重大研究计划在衰老研究的方法学和理论框架上实现了重要突破。研究人员通过分析年轻和年老的细胞发现,随着年龄增长,一种名为HERVK的内源性逆转录病毒逐渐异常活跃。这些病毒在年轻细胞中原本处于“休眠”状态,但在衰老细胞中,它们仿佛被按下了“启动键”,开始大量复制病毒基因,并组装成病毒样颗粒。更令人惊讶的是,这些病毒颗粒能够从衰老细胞中释放出来,“感染”周围的年轻细胞,将衰老信号像接力棒一样传递下去。

这项研究源于一个关键科学问题:为何衰老细胞会表现出强烈的炎症反应?研究人员通过多组学分析发现,在衰老的人类间充质祖细胞(hMPCs)中,原本沉默的HERVK病毒被激活。更深入的研究显示,HERVK的激活不仅是一个伴随现象,更是驱动衰老的核心因素。研究人员利用CRISPR-dCas9基因编辑技术,在年轻细胞中特异性激活HERVK

表达,结果成功诱导出典型的衰老表型;相反,在早衰模型细胞中抑制HERVK表达,则能显著延缓细胞衰老进程。这一正反实验证实了HERVK与衰老之间的因果关系。

与此同时,重大研究计划支持的其他平行机制研究也取得了协同进展。在衰老保护机制方面,对海南长寿人群的研究提示自噬-溶酶体通路增强可能是健康长寿的遗传基础;在衰老促进机制方面,对APOE4等风险因子的研究揭示了代谢紊乱驱动神经退行的新机制。这些从不同角度切入的研究,与HERVK工作共同构成了我国科学家在衰老机制研究领域的立体创新图景。

王延江表示,该系列基础研究的价值正快速向社会价值延伸。它打破了传统观念,首次在概念上将衰老定义为一种可干预的“程序性”过程。在应用层面,该工作为抗衰老药物研发开辟了全新方向:针对HERVK逆转录环节,研究为现有阿巴卡韦等抗病毒药物提供“老药新用”的快速转化路径;针对cGAS-STING等关键信号节点的发现,研究催生了全新的药物靶点。这有望引领开发出不同于传统抗氧化或激素疗法的“治本性”抗衰老药物。从更宏观的视角看,深入理解并干预衰老是从根源上应对阿尔茨海默病、心血管疾病等多种慢性病的战略路径。对于减轻社会医疗负担、延长全民健康寿命具有不可估量的意义,充分体现了国家自然科学基金支持的基础研究面向人民生命健康、服务国家长远需求的战略导向。

绘制多器官“衰老地图” 构建衰老评估新标准

人口老龄化及衰老相关疾病高发,已成为全球共同面临的重大挑战。我国作为全球人口老龄化程度高、老年人口基数大、老龄化速度快的国家之一,面临的形势尤为严峻。老年人群中“多病共存”现象普遍,“未老先衰”问题日益凸显,使健康老龄化的科技需求变得十分迫切。在此背景下,深入解析衰老的本质成为关键。

我国相关研究团队在接受《中国科学报》采访时指出,延缓衰老是预防疾病的最佳途径之一,诸多衰老相关疾病是器官衰老的特定表现。只有系统阐明衰老的生物学标志物、调控网络、关键节点与干预靶标,才能实现个体健康的动态监测、早期预警,从而推动疾病防治策略向“主动健康、预防前移”转变。

在重大研究计划的支持与引领下,我国研究团队在国际上率先建立灵长类系统衰老和人类细胞衰老的研究体系,绘制了涵盖分子、细胞、器官等多层次的“衰老地图”,系统解析哺乳动物多器官衰老的新型生物学标志物和潜在调控靶标。研究团队通过比较年轻和年老小鼠八种组织器官损伤后再修复过程的分子动态变化规律,揭示干细胞响应和血管生成能力降低是老年组织再生功能障碍的关键因素,并鉴定出新型Ang1巨噬细胞亚群,参与促进组织损伤后的重塑和修复。研究团队还发现了一群全新的在老年灵长类动物骨髓中特异存在的CHIT1阳性小胶质细胞亚型。这类细胞可以通过旁分泌CHIT1

蛋白激活运动神经元中的SMAD信号通路,进而驱动运动神经元衰老。此项研究证实,CHIT1可作为度量人类骨髓衰老程度的体液标志物。

为实现衰老的精准评估与干预效果量化,我国科学家进一步构建了基于人类多维数据的人工智能复合衰老时钟,可对个体的生物学衰老程度进行科学度量,以及对衰老干预效果做评估。为促进衰老研究领域的协同创新、凝聚我国科研力量,在重大研究计划的孕育下,中国衰老研究科学家们自发组织成立了“中国衰老标志物研究联合体”(Aging Biomarker Consortium,ABC),并应邀在《自然-医学》发表愿景和使命。目前,ABC已联合国内200余个科研团队,发起“衰老基线时钟研究计划”(亦称“毫厘计划”),旨在建立反映不同地域、不同生活环境中国人群的基线衰老时钟。在此基础上,我国科学家进一步开展“衰老扰动时钟研究”,重点探究疾病对衰老的加速作用,以及衰老干预手段如何减缓衰老时钟。这一系列系统性工作,有力推动并引领了国际“衰老评估与预警”领域的发展。

这些研究不仅加深了人类对衰老本质的理解,也为实现科学应对老龄化提供了可行路径。这些成果显著增强了我国在应对人口老龄化方面的科技自主创新能力,为我国在衰老生物学与老年医学领域占据国际前沿位置、提升学术影响力作出了积极贡献。

建立单细胞器代谢组学平台 为衰老研究提供新技术手段

衰老是生物体内在的性质,与细胞功能的衰退密切相关。在细胞衰老的过程中,受损蛋白质和细胞器的积累会导致细胞代谢失衡。而溶酶体作为细胞内的“代谢回收站”,负责降解这些受损成分并将其转化为可再生的代谢物。因此,溶酶体的代谢功能直接影响着细胞的代谢稳态和衰老进程。然而,由于溶酶体功能存在异质性,不同类型的溶酶体在代谢物生成和循环利用方面可能发挥着不同的作用,而过往技术手段无法在单个溶酶体层面解析这种代谢异质性。

在重大研究计划等国家自然科学基金项目支持下,中国科学技术大学(以下简称中国科大)团队开创性地建立了世界上首个单细胞器代谢组学检测技术(SLMS),系统揭示了细胞衰老过程中不同溶酶体在代谢物组成和代谢功能上的异质性改变,为理解衰老过程中细胞代谢失衡的机制提供了全新视角。

中国科大教授熊伟告诉《中国科学报》,溶酶体通过降解作用产生的各种代谢物是维持细胞代谢循环的重要来源。过往研究由于技术局限性,只能对大量溶酶体匀浆进行相关分析,无法针对单个溶酶体内代谢组进行检测。实际上,单个细胞中就包含多种类型的溶酶体,如自噬溶酶体、内吞溶酶体等,它们在细胞衰老过程中可能发挥着不同的作用。研究不同类型溶酶体在衰老过程中代谢功能变化的特异性,可以为针对性开发延缓或逆转衰老的药物靶点提供新的可能。

令研究团队感到自豪的是,基于单细胞器代谢组学检测技术,他们首次实现了基于单个溶酶体代谢组学信息的溶酶体分型,为衰老研究提供了全新的技术手段。

据了解,中国科大团队利用SLMS,对来自不同细胞来源——肾细胞、成纤

维细胞、上皮细胞等的溶酶体进行了系统分类,发现在各类细胞中溶酶体均被分为5个亚群,包括自噬溶酶体、内吞溶酶体等不同类型。这一发现打破了传统上将溶酶体视为单一功能细胞器的认知,揭示了溶酶体功能的复杂性和多样性。

基于单细胞器代谢组学分析,研究团队深入解析了细胞衰老过程中各类溶酶体的代谢变化特征。研究发现,自噬溶酶体中大多数代谢物在衰老过程中显著下调,表明其降解功能受到抑制,而内吞溶酶体则呈现相反的趋势,代谢活性增强。更重要的是,研究团队发现5个溶酶体亚群在细胞衰老过程中的代谢组学改变均不相同,揭示了溶酶体代谢变化的异质性特征。这种异质性的发现对于理解细胞衰老的复杂机制具有重要意义,也为开发针对特定溶酶体类型的抗衰老干预策略提供了理论依据。

熊伟介绍,研究团队前期已通过学科交叉合作开发了单细胞质谱技术以及质谱成像技术,用于检测单个细胞内以及整体器官的代谢组。此次单溶酶体质谱技术的开发,使得团队可以从细胞器到细胞乃至器官整体进行代谢组学的全面研究,构建起了多层次代谢组学研究平台。同时,SLMS的应用不限于衰老研究,还可以广泛应用于神经退行性疾病、代谢性疾病等多种与溶酶体功能障碍相关的疾病研究。

面向未来,研究团队表示,细胞衰老过程中溶酶体的代谢变化存在显著的类型特异性,因此研究衰老过程中各类溶酶体的变化异质性,是针对性解决细胞衰老及其相关疾病的重要路径之一。团队期待持续深化不同尺度的代谢组学研究,加强对衰老异质性的理解,开发精准的抗衰老干预策略和治疗方案,为健康老龄化和老年相关疾病防治贡献重要科学力量。