

细胞衰老相关分泌表型的生物学作用及产生机制

张明萌^{1,4}, 廖小欣^{1,3}, 李晓毅^{1,3}, 杨杰^{1,2}, 石本艳^{1,4}, 饶敏腊^{1,4}, 刘新光^{1,4,5}, 孙雪荣^{1,4*}

(广东医科大学 1. 东莞科研中心衰老研究所, 广东东莞 523808; 2. 第二临床学院, 广东东莞 523808; 3. 医学检验学院, 广东东莞 523808; 4. 广东省医学分子诊断重点实验室, 广东东莞 523808; 5. 生物化学与分子生物学研究所, 广东湛江 524023)

提 要: 衰老相关分泌表型(SASP)是指衰老细胞出现的分泌功能增强, 其分泌的多种细胞因子在体内发挥重要调节作用。在不同刺激引起的细胞衰老模型中, SASP普遍存在且种类繁多, 主要包含生长因子、趋化因子、促炎细胞因子、胞外蛋白酶和不可溶蛋白等。SASP在体内作用取决于所处环境, 可对机体产生有益或有害影响。SASP一方面可促进胚胎发育及组织修复, 招募并激活免疫细胞, 抑制肿瘤发展; 另一方面可引起慢性炎症, 促进肿瘤生长、侵袭。该文总结了SASP生物学作用及发生机制的研究进展。

关键词: 细胞衰老; 衰老相关分泌表型; DNA损伤

中图分类号: Q 255

文献标识码: A

文章编号: 2096-3610(2017)06-0569-07

Biological role and occurrence mechanism of cellular senescence-associated secretory phenotype

ZHANG Ming-Meng^{1,4}, LIAO Xiao-Xin^{1,3}, LI Xiao-Yi^{1,3}, YANG Jie^{1,2}, SHI Ben-Yan^{1,4}, RAO Min-La^{1,4}, LIU Xin-Guang^{1,4,5}, SUN Xue-Rong^{1,4*} (1. Institute of Aging Research, Dongguan Scientific Research Center; 2. The Second Clinical School; 3. School of Laboratory Medicine; 4. Guangdong Provincial Key Laboratory of Medical Molecular Diagnostics; Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China; 5. Institute of Biochemistry & Molecular Biology, Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, China)

Abstract: Senescence-associated secretory phenotype (SASP) refers to the enhanced secretory function of senescent cells, which plays important regulatory roles in a variety of biological processes. In different models of cell senescence caused by various stimuli, SASP is generally present and mainly include growth factors, chemokines, proinflammatory cytokines, extracellular proteases and insoluble proteins. The in vivo role of SASP is dependent on the environment, and it may exert beneficial or deleterious effects. On the one hand, SASP can promote embryonic development and tissue repair, facilitate the recruitment and activation of immune cells, and inhibit tumor development. On the other hand, SASP can lead to chronic inflammation and promote tumor growth and invasion. That paper summarizes the advances on biological roles and occurrence mechanisms of SASP.

Key words: cellular senescence; senescence-associated secretory phenotype; DNA damage

老化是指随年龄增长机体逐渐出现衰老的过程, 通常表现为结构和机能衰退、适应性和抵抗力减退。机体内细胞大多都要经历未分化、分化、生长、成熟、衰老、死亡几个阶段。细胞衰老是指随着时间推移, 细胞增殖能力减弱, 出现不可逆性细

胞周期停滞, 并伴随生理功能衰退^[1]。研究发现, 在机体老化过程中, 通常伴随体内衰老细胞增多^[2]。衰老细胞在胚胎发育、伤口愈合、肿瘤发生发展等过程中起着重要作用, 参与多种衰老相关性疾病的调控。衰老相关分泌表型(SASP)是指衰老细胞出现

基金项目: 国家自然科学基金(No.81370456), 东莞市社会科技发展项目(No.2014108101047), 广东医科大学重点培育基金(No.Z2016004), 广东大学生科技创新培育专项资金(No.pdjh2017b0226)及大学生创新创业训练计划项目(No.201610571013, 201710571030)。

收稿日期: 2017-07-29; **修订日期:** 2017-10-17

作者简介: 张明萌(1993-), 女, 在读硕士研究生。

***通信作者:** 孙雪荣(1974-), 男, 博士, 副教授。

的分泌功能增强,其分泌的多种细胞因子在体内发挥重要的调节作用^[3]。本文就近年来报道的SASP发生机制及其生理学作用等进行综述,为评估SASP的利弊及合理调控SASP提供参考。

1 细胞衰老与SASP

细胞衰老可以由多种不同的刺激引发,包括DNA损伤、致癌基因表达、氧化应激和促有丝分裂信号等^[4-5]。根据产生原因,细胞衰老可以分为端粒复制性衰老(REP-SEN)和DNA损伤引起的衰老(DDIS)等。其中,后者又包括电离辐射、氧化应激及致癌基因激活等引起的衰老,如致癌基因RAS^{v12}的过度表达或活化^[6]。SASP现象在不同形式的衰老细胞中普遍存在^[7]。

衰老细胞的细胞质、细胞核和细胞膜等均有明显的改变,如细胞体积增大,细胞质内有空泡形成;细胞核体积增大,核膜内陷,染色质损伤;线粒体数量减少,体积增大;细胞膜通透性降低等^[8-9]。同时,衰老细胞的DNA转录与复制效率及蛋白质合成等均受到影响。

正常情况下,衰老细胞可激活免疫系统,从而促进其从组织中清除,但在机体老化过程中,组织中衰老细胞更倾向于积累^[1],这种积累被认为是免疫功能减弱或缺陷的结果。衰老细胞增多会促进衰老相关疾病,包括心血管疾病、癌症及神经退行性病变等的发生^[10]。因此,了解细胞衰老的机制和生理作用对疾病防治具有重要意义。

研究发现,衰老细胞的一个常见特征是细胞因子和趋化因子及其受体表达上调^[10]。2008年有文献首次报道,遗传毒性应激(如端粒缩短、细胞毒性药物、辐射、癌基因激活、氧化应激等)可以引起衰老细胞分泌多种与炎症和肿瘤形成相关的因子,并将其称为衰老相关分泌表型(SASP),其中某些因子可造成RAS表达以及p53肿瘤抑制蛋白的功能丧失^[7]。随着细胞进入衰老状态,其基因表达会发生广泛的改变,并通过具有促炎性特征的SASP因子,对微环境产生影响^[11]。

2 SASP的成分及主要功能

SASP被描述为衰老过程中可被调节的动态子程序,其可分为3个时期,分别为快速DDR(DNA damage response)相关时期、早期自我放大时期和晚期成熟期,其中晚期最能体现SASP的特点^[6]。SASP是衰老细胞在体内发挥生理作用的重要方式。

SASP通常在DNA损伤发生后数天才开始分泌,在正常成纤维细胞和上皮细胞,及给予化疗等遗传毒性刺激的肿瘤上皮细胞中,SASP分泌量十分显著^[7]。SASP有自分泌和旁分泌两种分泌形式(图1)。自分泌是指衰老细胞对其本身产生反馈,而SASP的旁分泌可根据细胞类型和微环境的不同而发挥不同的作用。

SASP在不同个体中普遍存在且种类繁多,包含生长因子如HGF、TGF- β 和GM-CSF,趋化因子如CXCL-1/3和CXCL10,促炎细胞因子如IL-6、IL-8、IL-1 α 、IL-1 β ,和不可溶蛋白等^[6](表1、2),其中,IL-6和IL-8是SASP中表达最普遍的细胞因子^[7, 12-13]。另外,SASP也包括多种蛋白酶,例如复制性衰老或应激性衰老的人和小鼠成纤维细胞持续分泌金属基质蛋白酶(MMPs),特别是MMP1和MMP3。MMPs可以降解细胞外基质成分(ECM),对肿瘤的侵袭和转移起到促进作用^[14]。尽管不同细胞分泌的SASP因子种类有一定相似性,但也会随着细胞类型、衰老刺激因素等不同而发生改变。

SASP在体内的作用取决于其所处环境,可对机体产生有益或有害的影响^[6](图1)。SASP因子可以促进胚胎发育,参与伤口或组织修复,招募并激活免疫细胞,从而促进衰老细胞消除。有些SASP因子(如IL-8)通过信号通路加强生长停滞,从而维持细胞衰老。衰老细胞也可以发出组织损伤信号,并通过SASP启动组织修复,这种效应是衰老细胞的非自主功能。然而,当衰老细胞长期存在时,过多的SASP积累可能产生有害影响,破坏正常组织结构和功能,并刺激年龄相关的组织变性^[7]。以肿瘤为例,一方面,某些SASP可以增强细胞衰老,并激活免疫系统,从而抑制肿瘤进展;另一方面,SASP可导致机体慢性炎症,促进肿瘤细胞的生长、侵袭。

3 SASP的产生机制

衰老细胞的SASP在体内和体外均可发生,其发生机制已有较多研究报道,主要机制有如下几点:

3.1 持续的DNA损伤反应

当发生DNA损伤时,细胞会启动一系列信号进行DNA损伤修复,并对细胞周期产生调控及诱导细胞凋亡等,称为DNA损伤反应(DDR)。射线、化疗药物、癌基因激活、氧化应激等均可以损伤DNA,造成DNA单链断裂、DNA双链断裂(DSBs)等,从而引起DDR。DDR可以诱导细胞增殖减缓或停滞,并

表1 衰老细胞分泌的常见SASP因子(升高4倍以上)

细胞因子	衰老类型	细胞类型	参考
GM-CSF	OIS(RAS, MEK), DDIS(XRA), REP	IMR-90, HCA2, WI-38, BJ, PrECs, BPH1, RWPE1, PC3	Acosta, Coppe
GRO α	OIS(RAS, MEK), DDIS(XRA, BLEO), REP	IMR-90, HCA2, WI-38, BJ, PrECs, BPH1, RWPE1, PC3, prostate fibroblasts(PSC27, PSC31, and PSC32)	Acosta, Coppe, Bavik
GRO α,β,γ	OIS(RAS, MEK), DDIS(XRA), REP	IMR-90, HCA2, WI-38, BJ, PrECs, BPH1, RWPE1, PC3	Acosta, Rodier, Coppe
IGFBP-7	OIS(BRAF)	melanocytes	Wajapeyee
IL-1 α	OIS(RAS, MEK), DDIS(XRA, BLEO)	IMR-90, HCA2, PrECs, BPH1, RWPE1, PC3	Acosta, Coope, Liu
IL-6	OIS(RAS, MEK), DDIS(XRA), REP	IMR-90, HCA2, WI-38, BJ, PrECs, BPH1, RWPE1, PC3	Acosta, Rodier, Coppe
IL-7	OIS(RAS), DDIS(XRA), REP	IMR-90, HCA2, WI-38, BJ	Coppe
IL-8	OIS(RAS, MEK), DDIS(XRA, BLEO), REP	IMR-90, HCA2, WI-38, BJ, PrECs, BPH1, RWPE1, PC3, prostate fibroblasts(PSC27, PSC31, and PSC32)	Acosta, Rodier, Coppe, Bavik
MCP-1	OIS(RAS, MEK), DDIS(XRA), REP	IMR-90, HCA2, WI-38, BJ, PrECs, BPH1, RWPE1, PC3	Acosta, Rodier, Coppe, Liu
MCP-2	OIS(RAS), DDIS(XRA), REP	IMR-90, HCA2, WI-38, BJ	Coppe
MIP-1 α	OIS(RAS), DDIS(XRA), REP	IMR-90, HCA2, WI-38, BJ, PrECs, BPH1, RWPE1, PC3	Coppe
MMP-1	OIS(RAS), DDIS(XRA, BLEO), REP	IMR-90, HCA2, WI-38, BJ	Coppe, Liu
MMP-10	OIS(RAS), DDIS(XRA, BLEO, ETOP), REP	IMR-90, HCA2, WI-38, BJ, hepatic myofibroblasts	Coppe, Krizhanovsky
MMP-3	OIS(RAS), DDIS(XRA, BLEO), REP	IMR-90, HCA2, WI-38, BJ	Coppe, Liu, Parrinello

(本表来自Trends in Molecular Medicine 16 (2010): 238–246)

表2 衰老细胞分泌的常见SASP因子(升高2~4倍)

细胞因子	衰老类型	细胞类型	参考
Amphiregulin	OIS(RAS), DDIS(XRA, BLEO)	PrECs, BPH1, RWPE1, PC3, prostate fibroblasts (PSC27, PSC31, and PSC32)	Coppe, Bavik
ENA-78	OIS(RAS, MEK), DDIS(XRA)	IMR-90, PrECs, BPH1, PC3	Acosta, Coppe
Eotaxin-3	OIS(RAS), DDIS(XRA), REP	IMR-90, HCA2	Coppe
GCP-2	OIS(RAS), DDIS(XRA)	HCA2, PrECs, RWPE1, PC3	Coppe
GITR	OIS(RAS), DDIS(XRA)	HCA2, PrECs, BPH1, RWPE1, PC3	Coppe
HGF	OIS(RAS), DDIS(XRA, BLEO), REP	IMR-90, HCA2, WI-38, BJ, prostate fibroblasts (PSC27, PSC31, and PSC32)	Coppe, Bavik, Liu
ICAM-1	OIS(RAS), DDIS(XRA), REP	IMR-90, HCA2, WI-38, BJ, PrECs, BPH1, RWPE1, PC3	Rodier, Coppe
IGFBP-2	DDIS(XRA, BLEO), REP	IMR-90, HCA2, WI-38, BJ, PrECs, BPH1, RWPE1, PC3, prostate fibroblasts(PSC27, PSC31, and PSC32)	Rodier, Coppe, Bavik
IGFBP-4	OIS(RAS), DDIS(XRA), REP	IMR-90, HCA2, WI-38, BJ	Coppe
IGFBP-5	DDIS(BLEO), REP	prostate fibroblasts(PSC27, PSC31, and PSC32)	Bavik
IGFBP-6	OIS(RAS), DDIS(XRA), REP	IMR-90, HCA2, WI-38, BJ, PrECs, BPH1, RWPE1, PC3	Coppe
IL-13	OIS(RAS), DDIS(XRA), REP	IMR-90, WI-38	Coppe
IL-1 β	OIS(RAS), DDIS(XRA, BLEO), REP	IMR-90, HCA2, WI-38, BJ, PrECs, BPH1, RWPE1, PC3	Coppe, Liu
MCP-4	OIS(RAS, MEK), DDIS(XRA), REP	IMR-90, HCA2, WI-38, BJ, PrECs, BPH1, RWPE1, PC3	Acosta, Coppe
MIF	OIS(RAS), DDIS(XRA), REP	IMR-90, HCA2, WI-38, BJ, PrECs, BPH1, RWPE1, PC3	Coppe

(本表来自Trends in Molecular Medicine 16 (2010) :238-246)

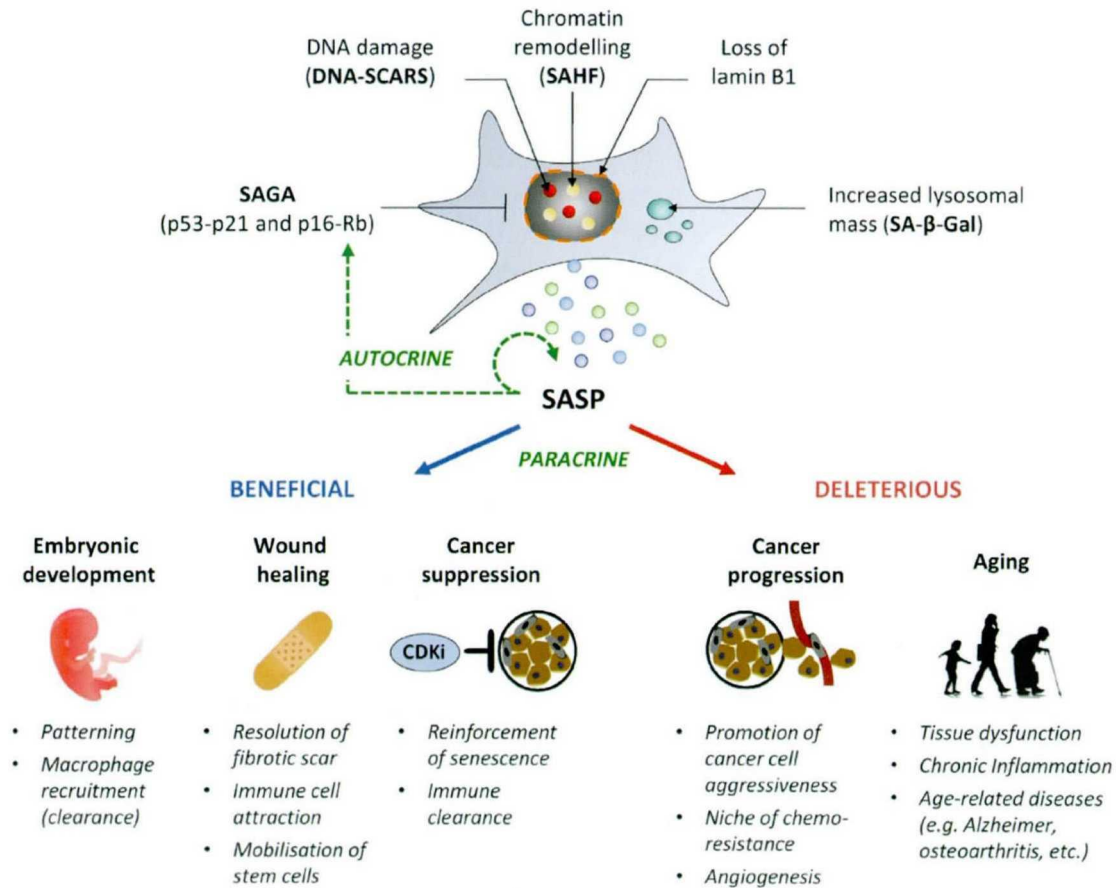


图1 衰老细胞SASP的产生及多种生化标志^[6]

启动DNA损伤修复^[15]。DNA损伤修复的主要途径包括核苷酸切除修复(NER)、碱基切除修复(BER)、错配修复(MMR)、以及DNA双链断裂修复(DSBR)。其中DNA双链断裂修复又分同源重组(HR)和非同源末端连接(NHEJ)。如果DNA损伤不能完全修复,残留的DNA损伤导致持续DDR,并引起细胞永久性生长停滞,即细胞衰老^[16]。

衰老细胞生长阻滞,并维持慢性低水平DDR信号^[17]。这种持续低水平DDR是SASP成熟所必需的,而短暂的DDR不能引起SASP反应。SASP的产生和维持需要某些DDR蛋白质,包括共济失调毛细血管扩张性突变蛋白激酶(ATM)、NBS1基因的编码产物Nbs1和蛋白H2AX、CHK2等,而与p53和pRb等导致细胞周期停滞的因子无直接关系^[18]。在持续性DNA损伤导致的衰老中,抑制DDR蛋白H2AX可减少SASP因子如IL-6和IL-8的分泌^[19]。通过RNA干扰DDR上游组分ATM、NBS1等,同样可减少SASP因子(例如IL-6、GRO家族成员等)的表达^[18]。DNA损伤可以激活多种信号复合物,从而激发引起SASP的主要信号通路NF-κB信号的传导,也可以通过活化丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)p38和视黄酸诱导型基

因-1(RIG-1)信号通路,从而激活NF-κB信号。

3.2 p38MAPK

DDR在损伤后立即发生,而SASP往往需要数天才开始分泌,这表明SASP的产生需要其他分子通路参与。p38MAPK是丝裂原活化蛋白激酶家族的一员,其可以接受受体传递的信号并将其传导至细胞核内,参与细胞增殖、分化和凋亡的调控。p38MAPK可以激活p53和pRb/p16途径,从而促进生长停滞。像其他MAPK成员一样,p38MAPK通过磷酸化被激活,其活化在SASP的发生及成熟中起重要作用^[20]。研究显示,抑制p38MAPK可以减少正常衰老细胞的大多数SASP分泌,包括趋化因子,细胞因子和生长因子等,但是对MMPs的调节作用不甚明显。DNA损伤后p38MAPK的激活动力学和SASP非常相似,提示p38MAPK是调控SASP的关键分子^[21]。p38MAPK可以被细胞内应激,环境胁迫和慢性炎症等激活,从而导致SASP的发生^[20]。p38MAPK主要通过影响NF-κB的转录活性而调节SASP因子的表达,例如激活丝裂原和应激活化蛋白激酶(MSK)MSK1和MSK2,这些因子可以在Ser276位点激活NF-κB复合物p65亚基,使其发生磷酸化,从而增强

NF- κ B信号传导^[22]。此外, p38MAPK的活性也受p53调节, 当细胞生长阻滞时, p53表达量增加, 可以通过抑制p38MAPK活性来限制SASP, 而当p53失活时, p38MAPK激活速度加快, 使SASP增强。

3.3 NF- κ B信号和C/EBP β

NF- κ B在胞浆中以p50/p65异二聚体的形式存在, 并与NF- κ B的抑制性蛋白(I κ B)结合而呈失活状态。NF- κ B信号是先天免疫系统中的主要免疫调节剂。NF- κ B不仅可以通过免疫激活而被触发, 而且可以由和衰老过程相关的危险信号触发, 如氧化和遗传毒性应激等^[23]。NF- κ B具有明显的抑制细胞凋亡的功能, 是细胞衰老状态下大多数SASP因子(例如 IL-6、IL-8、CXCL1、GM-CSF、ICAM-1等) mRNA表达的主要调控因子。C/EBP β 是炎症反应中有效的转录激活剂, 但也在细胞周期调节中起作用。细胞发生衰老时, 这两种因子的活性均增强。

研究表明, NF- κ B信号传导可促进SASP的产生, 敲除NF- κ B或C/EBP β 均可以降低SASP的表达^[24-26]。NF- κ B和C/EBP β 都参与细胞应激和炎症信号的调节。在炎症调节中, NF- κ B信号和C/EBP β 之间是有关联的, 例如C/EBP β 通过下调I κ B- α 的表达来刺激NF- κ B依赖性信号^[27], 但在一些情况下, C/EBP β 也可以阻断NF- κ B信号传导和炎症的发生。有几种已知的机制可以在衰老细胞中激活NF- κ B信号并引发SASP, 例如, DDR通过激活NF- κ B必需调节蛋白(NEMO)进而刺激NF- κ B信号的产生; 应激反应诱导p38MAPK依赖性NF- κ B活化; 神经酰胺的积累引发NF- κ B活化等^[23]。因此, NF- κ B信号传导是刺激SASP出现的主要信号通路。

3.4 白细胞介素1 α

白细胞介素1 α (IL-1 α)主要存在于细胞内或细胞膜表面, 只有少量分泌到胞外, 衰老细胞表达IL-1 α 明显增强^[28]。IL-1 α 既是早期SASP成分, 又是SASP的重要调节者, 其主要通过细胞膜表面的IL-1 α 分子对其他细胞产生调节作用。

用IL-1受体(IL1R)拮抗剂中和IL-1 α 抗体, 或通过RNA干扰消耗IL-1 α 均能显著减少衰老相关IL-6、IL-8的分泌。此外, 白细胞介素-1受体相关激酶1(IRAK1)也可以调节SASP的分泌^[29]。IRAK1是IL-1/IL-1R信号传导途径的关键组成部分, 当IL-1结合IL-1R时, IRAK1被骨髓分化初级反应蛋白88和IRAK4刺激从而结合IL-1R/IL-1RAcP复合物, 然后, IRAK4磷酸化为IRAK1, 最终允许NF- κ B核移

位, NF- κ B激活多种因子, 包括IL-6和IL-8^[30]。这说明细胞表面结合的IL-1 α 是维持衰老相关的IL-6和IL-8分泌所必需的, 并且, IL-1 α 的这种作用在各种原因引起的衰老中均可以发生。有研究显示, IL-1 α 的消耗也可以降低NF- κ B和C/EBP β 的DNA结合活性, 进而调节衰老相关的IL-6、IL-8^[28]。

3.5 RIG-I和Klotho

RIG-I属于RNA解旋酶家族, 最初被鉴定为病毒来源的胞质内RNA的传感器^[31-32]。RIG-I信号介导两个重要炎症介质的表达, IL-6和IL-8。研究发现, 细胞衰老可以通过激活共济失调毛细血管扩张突变基因-干扰素调节因子1(ATM-IRF1)^[33], 增强IL-6和RIG-I的表达^[32], 并且, RIG-I及其下游信号分子线粒体抗病毒信号蛋白(MAVS)可激活NF- κ B, 并最终诱导人成纤维细胞中衰老相关的IL-6和IL-8表达^[33]。

Klotho是已被证实的与老龄化相关的基因, 这种分子可以有效的抵抗衰老^[34-35]。Klotho有分泌形式(KLs)和膜形式(KLm)两种存在形式^[36-37], 其内分泌形式可以结合RIG-I并抑制其多聚化, 从而阻断RIG-I介导的信号, 抑制IL-6和IL-8的表达。同样, 在加速衰老的Klotho缺陷小鼠中, IL-6和IL-8同源物的表达量上升^[33]。这些结果均说明了Klotho和RIG-I在SASP因子分泌过程中的相互作用。

4 小结

衰老细胞分泌的SASP由多种因子组成, 其在体内的作用是一把“双刃剑”。一方面可以加强衰老细胞的生长阻滞, 促进免疫系统清除衰老细胞; 另一方面, 当衰老细胞增多时, SASP会表现出负性调节作用, 如促进肿瘤血管生成、增加其侵袭性、导致慢性炎症等。随着年龄增长, 体内衰老细胞逐渐累积, 同时老年人由于免疫功能下降, 衰老细胞不能及时清除, 可能导致体内SASP因子堆积, 从而导致年龄相关性疾病的发生。因此, 研究SASP的生理作用及调节机制揭示了SASP与衰老相关疾病的关系, 可以为合理干预SASP奠定基础, 也将为老年性疾病的防治提供有效干预靶点。

参考文献:

- [1] Ovadya Y, Krizhanovsky V. Senescent cells: SASPected drivers of age-related pathologies[J]. Biogerontology, 2014, 15(6): 627-642.

- [2] Byun H O, Lee Y K, Kim J M, 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.
- [3] Ohtani N. The role of SASP in tumor microenvironment[J]. *Clin Calcium*, 2017, 27(6): 835-843.
- [4] Serrano M, Lin A W, Mccurrach M E, et al. Oncogenic ras provokes premature cell senescence associated with accumulation of p53 and p16INK4a[J]. *Cell*, 1997, 88(5): 593-602.
- [5] Wei W, Hemmer R M, Sedivy J M. Role of p14(ARF) in replicative and induced senescence of human fibroblasts[J]. *Mol Cell Biol*, 2001, 21(20): 6748-6757.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Rodier F, Campisi J. Four faces of cellular senescence[J]. *J Cell Biol*, 2011, 192(4): 547-556.
- [9] Lopez-Otin C, Blasco M A, Partridge L, et al. The hallmarks of aging[J]. *Cell*, 2013, 153(6): 1194-1217.
- [10] Shelton D N, Chang E, Whittier P S, et al. Microarray analysis of replicative senescence[J]. *Curr Biol*, 1999, 9(17): 939-945.
- [11] Kang C, Xu Q, Martin T D, et al. The DNA damage response induces inflammation and senescence by inhibiting autophagy of GATA4[J]. *Science*, 2015, 349(6255): a5612.
- [12] Kuilman T, Michaloglou C, Vredeveld L C, et al. Oncogene-induced senescence relayed by an interleukin-dependent inflammatory network[J]. *Cell*, 2008, 133(6): 1019-1031.
- [13] Acosta J C, O'Loughlin A, Banito A, et al. Chemokine signaling via the CXCR2 receptor reinforces senescence[J]. *Cell*, 2008, 133(6): 1006-1018.
- [14] Freitas-Rodriguez S, Folgueras A R, Lopez-Otin C. The role of matrix metalloproteinases in aging: Tissue remodeling and beyond[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2017, 1864(11 Pt A): 2015-2025.
- [15] Fumagalli M, D'Adda D F F. SASPense and DDRama in cancer and ageing[J]. *Nat Cell Biol*, 2009, 11(8): 921-923.
- [16] Majidinia M, Sadeghpour A, Mehrzadi S, et al. Melatonin: A pleiotropic molecule that modulates DNA damage response and repair pathways[J]. *J Pineal Res*, 2017, 63(1): 12416.
- [17] D'Adda D F F. Living on a break: cellular senescence as a DNA-damage response[J]. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8(7): 512-522.
- [18] Rodier F, Coppe J P, Patil C K, et al. Persistent DNA damage signalling triggers senescence-associated inflammatory cytokine secretion[J]. *Nat Cell Biol*, 2009, 11(8): 973-979.
- [19] Rodier F, Munoz D P, Teachenor R, et al. DNA-SCARS: distinct nuclear structures that sustain damage-induced senescence growth arrest and inflammatory cytokine secretion[J]. *J Cell Sci*, 2011, 124(Pt 1): 68-81.
- [20] Cuenda A, Rousseau S. p38 MAP-kinases pathway regulation, function and role in human diseases[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2007, 1773(8): 1358-1375.
- [21] Freund A, Patil C K, Campisi J. p38MAPK is a novel DNA damage response-independent regulator of the senescence-associated secretory phenotype[J]. *EMBO J*, 2011, 30(8): 1536-1548.
- [22] Vermeulen L, De Wilde G, Van Damme P, et al. Transcriptional activation of the NF-kappaB p65 subunit by mitogen- and stress-activated protein kinase-1 (MSK1)[J]. *EMBO J*, 2003, 22(6): 1313-1324.
- [23] Salminen A, Kauppinen A, Kaarniranta K. Emerging role of NF-kappaB signaling in the induction of senescence-associated secretory phenotype (SASP)[J]. *Cell Signal*, 2012, 24(4): 835-845.
- [24] Rovillain E, Mansfield L, Caetano C, et al. Activation of nuclear factor-kappa B signalling promotes cellular senescence[J]. *Oncogene*, 2011, 30(20): 2356-2366.
- [25] Crescenzi E, Pacifico F, Lavorgna A, et al. NF-kappaB-dependent cytokine secretion controls Fas expression on chemotherapy-induced premature senescent tumor cells[J]. *Oncogene*, 2011, 30(24): 2707-2717.
- [26] Chien Y, Scuoppo C, Wang X, et al. Control of the senescence-associated secretory phenotype by NF-kappaB promotes senescence and enhances chemosensitivity[J]. *Genes Dev*, 2011, 25(20): 2125-2136.
- [27] Cappello C, Zwergal A, Kancierski S, et al. C/EBPbeta enhances NF-kappaB-associated signalling by reducing the level of IkappaB-alpha[J]. *Cell Signal*, 2009, 21(12): 1918-1924.
- [28] Orjalo A V, Bhaumik D, Gengler B K, et al. Cell surface-bound IL-1alpha is an upstream regulator of the senescence-associated IL-6/IL-8 cytokine network[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(40): 17031-17036.
- [29] Kimura H, Inukai Y, Takii T, et al. Molecular analysis of constitutive IL-1alpha gene expression in human melanoma cells: autocrine stimulation through NF-kappaB activation by endogenous IL-1alpha[J]. *Cytokine*, 1998, 10(11): 872-879.

- [30] Naugler W E, Karin M. NF-kappaB and cancer-identifying targets and mechanisms[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2008, 18(1): 19-26.
- [31] Yoneyama M, Kikuchi M, Natsukawa T, et al. The RNA helicase RIG-I has an essential function in double-stranded RNA-induced innate antiviral responses[J]. *Nat Immunol*, 2004, 5(7): 730-737.
- [32] Yoneyama M, Fujita T. RNA recognition and signal transduction by RIG-I-like receptors[J]. *Immunol Rev*, 2009, 227(1): 54-65.
- [33] Liu F, Wu S, Ren H, et al. Klotho suppresses RIG-I-mediated senescence-associated inflammation[J]. *Nat Cell Biol*, 2011, 13(3): 254-262.
- [34] Kuro-O M, Matsumura Y, Aizawa H, et al. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing[J]. *Nature*, 1997, 390(6655): 45-51.
- [35] Kuro-O M. Klotho and aging[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1790(10): 1049-1058.
- [36] Shiraki-Iida T, Aizawa H, Matsumura Y, et al. Structure of the mouse klotho gene and its two transcripts encoding membrane and secreted protein[J]. *FEBS Lett*, 1998, 424(1-2): 6-10.
- [37] Tsujikawa H, Kurotaki Y, Fujimori T, et al. Klotho, a gene related to a syndrome resembling human premature aging, functions in a negative regulatory circuit of vitamin D endocrine system[J]. *Mol Endocrinol*, 2003, 17(12): 2393-2403.

《广东医科大学学报》衰老与疾病研究专栏 征 稿 启 事

我国人口老龄化进程将加快,老年人口高龄化特征将日益凸显。人口的老龄化伴随而来的是衰老相关疾病如心脑血管疾病、神经变性疾病、骨质疏松、糖尿病、恶性肿瘤、自身免疫性疾病等高发,因此衰老及其干预措施的研究对提高我国老年人的生活质量、减少医疗费用具有至关重要的意义,进行衰老机制与干预的基础研究也已经成为国际生命科学领域研究的前沿和热点。《广东医科大学学报》是由广东医科大学主办、国内外公开发行的综合性医药卫生类学术期刊,为广东省优秀科技期刊。《广东医科学大学学报》已从2015年第1期起设立衰老与疾病研究专栏,现诚挚邀请衰老与疾病研究领域的专家、学者以及广大师生、医务工作者踊跃投稿。

本刊编辑部