

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.08.008

## 衰老微环境对肿瘤发生发展的影响及其机制

### The effects of aging microenvironment on tumor pathogenesis and development and the mechanisms

努尔斯曼古丽·买买提明 综述;张莉 审阅(新疆医科大学 第一附属医院 综合内一科,新疆 乌鲁木齐 830054)

**[摘要]** 衰老已被认为在肿瘤发生发展过程中起到重要的作用,有证据显示衰老可以通过编程基质细胞重塑微环境,从而促进肿瘤的发生。衰老微环境具有多种成分,其中衰老相关分泌表型(SASP)、细胞外基质(ECM)及免疫细胞是构成衰老微环境的主要成分,衰老微环境在肿瘤发展不同阶段具有重要的调控作用,然而其潜在意义一直被忽视。加强对衰老微环境构成成分及其对肿瘤发生发展的作用及其机制展开深入研究,可为促进基于衰老微环境的肿瘤治疗提供新的思路。

**[关键词]** 肿瘤;衰老微环境;衰老相关的分泌表型;细胞外基质;免疫细胞

**[中图分类号]** R730.2;R392.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2022)08-0756-06

随着我国老年化进程的加快,恶性肿瘤发病率增高,成为了威胁老年人生命的“第一杀手”<sup>[1]</sup>。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<sup>[2]</sup>。细胞衰老是指随着时间推进细胞增殖周期永久停滞的现象,视为个体衰老的主要原因。最初,衰老被认为与凋亡一样是化疗药物抗肿瘤作用的一种重要途径。然而,随着对衰老的复杂性和其微环境的深入研究,发现衰老不仅仅抑制肿瘤发生和进展,在一定条件下衰老是肿瘤进展和转移的重要危险因素<sup>[3]</sup>。研究<sup>[4]</sup>表明,衰老细胞主要通过累积在局部,形成特定衰老炎症微环境影响周围组织细胞,从而将衰老表型扩散至局部或其他器官,并进一步表明衰老微环境是调控肿瘤发生发展的“罪魁祸首”,这一结论进一步解释了对衰老宏观定义上的争论。机体组织微环境由多种成分组成,主要包括内皮细胞、免疫细胞、成纤维细胞及细胞外基质等。随着微环境中衰老细胞的不断累积,从而促进炎症细胞因子、趋化因子、生长因子和蛋白酶的分泌,形成局部的衰老炎症微环境<sup>[5]</sup>。相关研究<sup>[6]</sup>表明,衰老微环境会促使衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP)、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)刚性增加及免疫细胞功能降低,从而诱导了恶性肿瘤的发生和发展,然而其通过何种机制发挥作用尚未明确。本文中总结了衰老微环境对肿瘤发生发展的影响及其机制,为恶性肿瘤的治疗提供新思路。

#### 1 SASP促进肿瘤的发生发展

衰老微环境中常伴有多种细胞因子表达的上调和细胞分泌能力的增强,即为SASP<sup>[7]</sup>。SASP被认为是调控衰老微环境的重要因素之一,其通过两种方

式来推动衰老进程,一种是它以自分泌方式促进生长阻滞,另一种是它以旁分泌方式将衰老表型传递给周围细胞。衰老细胞的微环境不但能刺激相邻细胞发生病变,而且可以抑制肿瘤的发生和促进受损组织修复,因此认为SASP在肿瘤发生发展中具有双向调节作用<sup>[8]</sup>。正调节作用方面,一些SASP因子能加强衰老细胞的生长阻滞、促进免疫系统清除衰老细胞、抑制纤维变性;负调节作用方面,SASP中的基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)能破坏衰老细胞形态,SASP中的某些趋化因子可以抑制衰老微环境中促癌基因的表达,从而促使组织早期肿瘤的发生<sup>[9]</sup>。另外,衰老微环境中成纤维细胞也会分泌SASP,破坏正常组织结构,促进上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)<sup>[10]</sup>。此外,某些衰老细胞分泌的促肿瘤形成和促转移因子以细胞非自主的方式促进肿瘤演进,如在过表达HER2的转基因小鼠乳腺癌中,IL-6协同HER2促进肿瘤演进,阻断IL-6信号转导会抑制乳腺癌演进,这说明衰老细胞分泌的IL-6促进HER2阳性乳腺癌进展<sup>[11]</sup>。研究表明,SASP大部分发挥的都是促进慢性炎症、促衰老及加速肿瘤发展等作用<sup>[12]</sup>,故如何抑制SASP的产生和分泌将有助于延缓衰老和衰老相关肿瘤的发生是目前研究的重点和热点。

##### 1.1 SASP促肿瘤的主要成分

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- $\beta$ 和GM-CSF,趋化因子如CXCL1/3和CXCL10,促炎细胞因子(IL-6、IL-8、

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目(No.8186100193)

**[作者简介]** 努尔斯曼古丽·买买提明(1995—),女,硕士,住院医师,主要从事肿瘤综合治疗研究。E-mail:1026421296@qq.com

**[通信作者]** 张莉, E-mail: 18799131188@163.com

IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ )和不可溶蛋白等。其中,IL-6和IL-8是SASP中表达最多的细胞因子<sup>[13]</sup>。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MMP,特别是MMPI和MMP3。MMP可以降解细胞外基质成分,对肿瘤的侵袭和转移起到促进作用<sup>[14]</sup>。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并不是一成不变的,它的成分和功能受诱导机制影响,可呈多阶段变化,并最终决定于所有成分的组合作用和受体靶细胞<sup>[15]</sup>。如细胞因子和趋化因子可以通过促进炎症反应吸引免疫细胞聚集,清除多余的衰老细胞;蛋白酶具有重塑微环境的作用,并与调控免疫细胞进出相关;生长因子参与促进衰老细胞清除后的细胞增殖替换过程<sup>[16]</sup>。但是随着年龄的增长,衰老细胞出现累积,SASP在“自体/旁分泌衰老”的作用下持续分泌,从而导致衰老加速及发生肿瘤等年龄相关疾病。例如,细胞因子白细胞介素(如IL-6、IL-8)的过度分泌会引发老年人全身慢性炎症,并进一步形成免疫抑制环境,导致肿瘤发生风险增加;MMP可以破坏ECM和基底膜,帮助肿瘤细胞侵袭与转移;血管内皮生长因子可以通过生成血管促进肿瘤转移;而部分生长因子可以直接促进肿瘤细胞增殖<sup>[16]</sup>。

SASP在体内的作用取决于其所处衰老微环境,其在不同时期可能产生不同的SASP成分,并对机体产生有益或有害的影响<sup>[17]</sup>。目前,衰老微环境中SASP相关的研究存在着局限性。许多肿瘤相关的研究仍然关注单个SASP因子并分析其直接作用,缺少对整体微环境中的综合分析。在实验模型的选择上,癌基因诱导的SASP由于具有简捷、快速的优势更受大部分研究者青睐,但癌基因激活途径诱导的SASP是否能代表衰老的实际情况仍有待进一步确认。

## 1.2 SASP成分促肿瘤发生发展的主要机制

研究<sup>[13]</sup>表明,在老年恶性肿瘤患者中,其衰老微环境大量的原致癌性成分,进一步增加肿瘤的侵袭力,从而导致更差的预后。SASAKI等<sup>[18]</sup>证实,在衰老微环境中,SASP刺激衰老细胞增殖和癌前细胞转化,从而促进肿瘤的发生和发展。SASP具有多种表现形式,其中白细胞介素是常见的SASP炎症细胞因子,它包括IL-1 $\alpha$ 、IL-1、IL-6、IL-8等<sup>[19]</sup>。衰老微环境促进IL-6的表达并作用于肿瘤细胞,通过酪氨酸蛋白激酶JAK/STAT3、Ras/丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)、磷酸肌醇3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, PKB, 又称AKT)等信号通路促进

肿瘤细胞的生长及增殖<sup>[20]</sup>。此外,IL-6可通过上调MMP-2、MMP-9和MMP-14或增加端粒酶活性,促进衰老细胞的恶性转化<sup>[21]</sup>。ORTIZ等<sup>[22]</sup>研究表明,单独用衰老条件培养液(senescence-conditioned medium, SCM)可诱导肿瘤细胞发生EMT和干细胞样特征,增加CD44的表达,使肿瘤细胞更具侵袭性。另外,衰老微环境中IL-8的表达增高,并与肿瘤分级及晚期肿瘤预后不良相关。IL-8在黑素瘤、结肠癌、卵巢癌以及前列腺癌中均具有促血管生成的作用<sup>[23]</sup>。与IL-6相似,衰老微环境中存在大量的IL-8,这些IL-8通过下调p53和(或)激活RAS途径使乳腺癌MCF-7细胞获得干细胞样特征,增强其侵袭性<sup>[24]</sup>。靶向调控IL-8及其相关分子及信号通路联合抗肿瘤药物来改变衰老微环境可能会使癌症治疗有更显著的疗效<sup>[25]</sup>。

IL-1 $\alpha$ 既是早期SASP成分,又是SASP的重要调控因子,主要通过和细胞膜表面的IL-1 $\alpha$ 受体结合,从而对靶细胞产生调节作用。研究<sup>[26]</sup>表明,干扰衰老微环境中IL-1 $\alpha$ 的表达可显著减少微环境中IL-6和IL-8的分泌。此外,白细胞介素-1受体相关激酶1(IL-1 receptor associated kinase, IRAK1)也可以调节SASP的分泌。IRAK1是IL-1 $\alpha$ /IL-1R信号通路关键部分,当IL-1 $\alpha$ 与IL-1R结合时,骨髓分化初级蛋白8将IRAK4磷酸化为IRAK1,最终激活NF- $\kappa$ B通路,从而促进IL-6和IL-8的释放。这说明IL-1 $\alpha$ 是维持衰老微环境中IL-6和IL-8分泌所必需的细胞因子<sup>[27-28]</sup>。

除了炎症因子之外,DNA损伤反应(DNA damage response, DDR)也被认为是促进衰老微环境分泌促癌SASP的重要机制。在衰老微环境中,衰老细胞生长阻滞并维持慢性低水平DDR信号是分泌SASP所必须的条件。慢性低水平DDR可以刺激衰老微环境分泌SASP,进一步促进全身慢性炎症环境的生成<sup>[29]</sup>。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(ataxia telangiectasia-mutated gene, ATM)、NBS1基因的编码产物Nbs1和蛋白H2AX、CHK2等。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<sup>[31-32]</sup>。此外,DNA损伤可以激活多种信号复合物,从而激活分泌SASP的主要信号通路NF- $\kappa$ B;同时可以通过活化p38MAPK和视黄酸诱导型基因-1(retinoic acid inducible gene-1, RIG-1),激活NF- $\kappa$ B信号通路,从而促进衰老微环境中恶性表型的转化,并诱导肿瘤细胞的增殖和侵袭<sup>[30]</sup>。

NF- $\kappa$ B信号通路在衰老微环境的形成和SASP的分泌过程中具有重要的调控作用<sup>[31]</sup>。NF- $\kappa$ B具有明显的抑制细胞凋亡的作用,是微环境衰老状态下

大多数 SASP 因子(IL-6、IL-8、CXCL-1、GM-CSF 及 ICAM-1 等)mRNA 的主要调控因子,在细胞衰老状态下 NF- $\kappa$ B 活性明显增强<sup>[32]</sup>。研究<sup>[33]</sup>表明,NF- $\kappa$ B 信号转导可促进 SASP 的产生,敲除 NF- $\kappa$ B 可以有效地降低 SASP 的分泌。NF- $\kappa$ B 还参与细胞应激和炎症信号通路的调控。在炎症调节中,NF- $\kappa$ B 信号通路和 C/EBP $\beta$  之间是相关的,一般情况下,C/EBP $\beta$  可以阻断 NF- $\kappa$ B 信号通路,从而抑制炎症的发生。目前有几种已知机制可以激活衰老微环境中 NF- $\kappa$ B 信号通路,并促进 SASP 的分泌。如 DDR 激活调节蛋白(NEMO)和应激反应诱导 p38MAPK 激活及神经酰胺的积累,均可以激活 NF- $\kappa$ B,因此认为 NF- $\kappa$ B 是衰老微环境刺激 SASP 分泌的主要信号通路<sup>[34]</sup>。

## 2 衰老微环境通过 ECM 促进肿瘤的发生发展

ECM 是由细胞合成后分泌到胞外,并分布在细胞表面或细胞之间的大分子,主要是一些多糖、蛋白质或蛋白聚糖。这些物质构成复杂的网架结构,支持和连接组织,并通过一些信号转导通路来影响衰老微环境的形成及其功能<sup>[35]</sup>。DI 等<sup>[36]</sup>采用 dECM 技术来研究 ECM 与衰老之间的关系,结果表明,将衰老细胞接种到源自年轻人成纤维细胞的 dECM 上可以使衰老细胞恢复增殖能力。EBLE 等<sup>[37]</sup>报道,ECM 通过整合素影响活性氧(ROS)的产生。随着年龄的增长,细胞-ECM 不断相互作用有可能导致 ROS 的增加,ROS 通过直接破坏线粒体 DNA 或与端粒酶逆转录酶的修饰协同作用来促进衰老微环境的形成;衰老微环境则进一步分泌 SASP,从而导致肿瘤的发生。衰老微环境和 ECM 之间具有动态的相互作用,衰老诱导的 MMP 和纤连蛋白分泌的增加可能会导致 ECM 和微环境的重塑,以及与细胞硬度相关的细胞恶性生物学改变<sup>[38]</sup>。大部分学者认为这种动态作用会提高 ECM 刚性,形成更适合肿瘤发展的僵硬衰老微环境。这种僵硬的衰老微环境改变使纤连蛋白或者透明质酸(hyaluronic acid, HA)和蛋白多糖连接蛋白 1(hyaluronan and proteoglycan link protein 1, HAPLN1)等成分减少,造成了基质密度和较远交联的减少,而这种现象已被证明是导致黑色素瘤进展和转移的主要原因;该过程主要通过 Rho 家族介导下游胞内 PI3K/AKT 通路激活,促进衰老微环境中细胞的进一步衰老<sup>[39]</sup>。Rho 家族还可以激活 MMP 重塑微环境以及激活细胞骨架促进肿瘤的侵袭与迁移<sup>[40]</sup>。

此外,研究<sup>[41]</sup>证明,ECM 介导的细胞内信号通路可以作用于微环境,促使纤维排列增加,而这种基质改变则可以充当肿瘤的迁移轨道,促进肿瘤的进展,如衰老微环境中 ECM 的排列改变则是乳腺癌进展的

重要特征之一。衰老微环境也可以进一步促进 ECM 的胶原沉积,从而增加微环境的硬度,形成局部的缺氧微环境,导致恶性肿瘤的发生<sup>[42]</sup>。衰老微环境中 ECM 的生物学作用在肿瘤恶性生物学行为过程中的作用不断受到关注,提示在关注衰老微环境中 SASP 的重要作用时,也需要加强对衰老微环境的物理特性的重视。目前关于衰老微环境中 ECM 介导肿瘤转移的机制研究不够深入,很多问题仍有待解决。

## 3 衰老微环境通过免疫机制促进肿瘤的发生发展

肿瘤免疫微环境(TME)是指肿瘤细胞存在的周围微环境,包括周围的血管、免疫细胞、成纤维细胞、骨髓源性炎症细胞、各种信号分子和 ECM。肿瘤和周围环境密切相关,不断进行交互作用,肿瘤可以通过释放细胞信号分子影响其微环境,促进肿瘤的血管生成和诱导免疫耐受,而微环境中的免疫细胞可影响癌细胞增长和发育<sup>[43]</sup>。大量的研究已证实,微环境衰老是肿瘤发生的独立危险因素之一。衰老微环境表现为其免疫细胞的功能下降和免疫抑制,并处于慢性、低度的状态中。随着机体的衰老,其巨噬细胞、NK 细胞及树突状细胞的功能下降、免疫器官萎缩、抗体亲和力下降及 T 细胞与 B 细胞幼稚细胞数量减少,这种免疫功能下降促进了肿瘤细胞的免疫逃逸过程,也有助于形成适合肿瘤生长的微环境<sup>[44]</sup>。

髓系来源抑制细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)、肿瘤相关巨噬细胞(tumor associated macrophage, TAM)和调节性 T(regulatory, Treg)细胞作为体内主要的免疫抑制细胞群,它们在衰老机体中明显增加<sup>[45]</sup>。研究<sup>[46]</sup>发现,SASP 中的 IFN- $\gamma$ 、IL-4 和 TGF- $\beta$  可以激活免疫抑制细胞,并抑制了 NK 细胞和巨噬细胞的功能,进一步促进了衰老微环境的功能,导致机体全身慢性炎症的形成。这种慢性炎症导致了免疫细胞的转化和免疫检查点的改变,这一过程也被认为是肿瘤进展的重要原因之一。年龄诱导的免疫衰老主要发生在效应 T 细胞和其他对肿瘤免疫至关重要的免疫细胞类型中,据推测,这些变化可能导致老年人中更多免疫抑制细胞群的激活和浸润,这可能是他们增加癌症和转移易感性的关键<sup>[47]</sup>。M2 型 TAM 具有免疫抑制表型,在 24~28 个月小鼠脾脏和骨髓中的表达显著增加,并形成局部的衰老微环境,促进了免疫逃逸过程。衰老微环境中信号转导与转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)可以调节 SASP 的免疫抑制,通过抑制非受体型蛋白酪氨酸激酶(janus kinase, JAK)重编程 SASP 激活免疫监视,从而抑制肿瘤的生长<sup>[48]</sup>。

衰老微环境往往伴随着免疫功能的生理性衰退。体液免疫及细胞(T细胞、B细胞、NK细胞等)免疫均高度依赖于衰老的发生。随着机体的衰老,首先是免疫器官(如胸腺)的衰老和萎缩,胸腺素分泌下降,免疫细胞分化及成熟过程延长,T细胞分裂和增殖能力下降,NK细胞活性也降低<sup>[49]</sup>。其次,衰老微环境导致免疫细胞对抗原刺激的反应下降,削弱了机体对体内外抗原反应的免疫应答能力和免疫监视能力,从而导致了炎症因子、生长因子等分泌增加,衰老炎性微环境诱导肿瘤细胞的EMT,促进肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭和转移<sup>[50]</sup>。总而言之,随着衰老微环境对肿瘤发生发展作用的不断深入研究,有望为恶性肿瘤提供可靠的靶点。

#### 4 衰老微环境影响肿瘤发生发展的机制对肿瘤治疗的启示

过去的相关研究中,衰老相关的抗肿瘤研究主要都集中在细胞衰老层面上,未对整体微环境进行评估和检测,诱导细胞凋亡和衰老基本成为了肿瘤治疗的主要手段。例如,放疗、化疗及靶向治疗导致机体中残留大量的衰老细胞,导致衰老细胞不断地累积,促进衰老微环境的形成,增强SASP分泌及免疫细胞的衰老,从而导致了肿瘤转移及对治疗耐药<sup>[51]</sup>。因此,认为衰老微环境及其对肿瘤发生发展的作用机制对肿瘤治疗产生了新的启示。

近年来有研究提出了“衰老疗法”。该疗法是首先通过放、化疗诱导肿瘤细胞发生衰老,并发挥抑癌作用,再通过辅助药物清除微环境中的衰老细胞、抑制SASP的分泌,有效避免了衰老微环境中产生肿瘤负调控作用。进一步通过体内实验证实,清楚小鼠体内衰老细胞可以有效地降低SASP的含量,具有明显的抑制肿瘤生长的作用<sup>[51]</sup>。在此基础上的研究发现,酪氨酸激酶抑制剂达沙替尼联合植物中提取的类黄酮化合物槲皮素等能有效地清除体内衰老细胞,该药物已经在体内外实验取得了较好的结果,并以进入II期临床试验,具有潜在的应用前景<sup>[52]</sup>。除此之外,目前大量的研究者致力于研发抗衰老微环境相关的药物,并取得了一定的成绩<sup>[53]</sup>。相信随着对衰老微环境相关研究的深入,干预肿瘤细胞衰老疗法有望成为肿瘤综合治疗的重要手段。

#### 5 结论

综上所述,衰老的微环境可能对肿瘤的发生发展及转移产生巨大影响。基质和免疫群体中与年龄相关的正常变化可能共同推动肿瘤细胞从初始缓慢生长状态发展为高度侵袭性和转移性疾病。这些变

化的结果涉及分泌因子的变化、TME和生物物理结构的改变,甚至更宏观层面的变化。同时衰老微环境中衰老细胞自身分泌的物质容易引起局部的慢性炎症,慢性炎症促进肿瘤的发生和发展,因此也得到了广大研究者的重视。相信随着大数据研究、生物信息学、各种组学研究及高通量二代测序等相关技术的不断完善与发展,从而更加充分地了解衰老微环境的分子特征,为肿瘤发生发展及治疗寻找新的靶点,进一步开发更多个体化的肿瘤治疗方案。

#### [参考文献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249. DOI:10.3322/caac.21660.
- [2] WANG Y N, DONG C, HAN Y D, *et al.* Immunosenescence, aging and successful aging[J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 942796 [2021-10-31]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35983061/>. DOI: 10.3389/fimmu.2022.942796.
- [3] FANE M, WEERARATNA A T. How the ageing microenvironment influences tumour progression[J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(2): 89-106. DOI:10.1038/s41568-019-0222-9.
- [4] ZHOU Z J, WEI J H, JIANG W B. Characterization of aging tumor microenvironment with drawing implications in predicting the prognosis and immunotherapy response in low-grade gliomas[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 5457. DOI:10.1038/s41598-022-09549-3.
- [5] WANG Z H, GAO J W, XU C J. Tackling cellular senescence by targeting miRNAs[J]. *Biogerontology*, 2022, 23(4): 387-400. DOI: 10.1007/s10522-022-09972-z.
- [6] 程钰, 于中阳, 胡凯文. 衰老微环境与肿瘤[J]. *癌症进展*, 2020, 18(12): 1189-1193. DOI:10.11877/j.issn.1672-1535.2020.18.12.01.
- [7] LACONI E, CHERI S, FANTI M, *et al.* Aging and cancer: the waning of community bonds[J/OL]. *Cells*, 2021, 10(9): 2269[2021-10-31]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34571918/>. DOI: 10.3390/cells10092269.
- [8] BRAUMÜLLER H, MAUERER B, BERLIN C, *et al.* Senescent tumor cells in the peritoneal carcinomatosis drive immunosenescence in the tumor microenvironment[J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 908449 [2021-10-31]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35844581/>. DOI: 10.3389/fimmu.2022.908449.
- [9] DE K P L. The fountain of youth by targeting senescent cells? [J]. *Trends Mol Med*, 2017, 23(1): 6-17. DOI: 10.1016/j.molmed.2016.11.006.
- [10] 杨丽华. SASP与细胞衰老的研究进展[J]. *科技风*, 2021(15): 164-165. DOI:10.19392/j.cnki.1671-7341.202115072.
- [11] ZACARIAS-FLUCK M F, MORANCHO B, VICARIO R, *et al.* Effect of cellular senescence on the growth of HER2-positive breast cancers[J/OL]. *J Natl Cancer Inst*, 2015, 107(5): djv020[2021-10-31]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25972601/>. DOI:10.1093/jnci/djv020.
- [12] FAGET D V, REN Q H, STEWART S A. Unmasking senescence: context-dependent effects of SASP in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19(8): 439-453. DOI:10.1038/s41568-019-0156-2.

- [13] KIRSCH V, RAMGE J M, SCHOPPA A, *et al.* *In vitro* characterization of doxorubicin-mediated stress-induced premature senescence in human chondrocytes[J]. *Cells*, 2022, 11(7): 1106 [2021-10-31]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35406671/>. DOI: 10.3390/cells11071106.
- [14] SAMDAVID THANAPPAUL R, SHVEDOVA M, SHIN G H, *et al.* Elevated skin senescence in young mice causes delayed wound healing[J]. *Gero Science*, 2022, 44(3): 1871-1878. DOI: 10.1007/s11357-022-00551-1.
- [15] DI MICCO R, KRIZHANOVSKY V, BAKER D, *et al.* Cellular senescence in ageing: from mechanisms to therapeutic opportunities [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(2): 75-95. DOI: 10.1038/s41580-020-00314-w.
- [16] 郑文鹤, 秦雪梅, 高丽, 等. 衰老相关分泌表型的作用机制及相关药物研究进展[J]. *药学学报*, 2020, 55(1): 8-14. DOI: 10.16438/j.0513-4870.2019-0603.
- [17] 梁月辉, 肖芳. 衰老相关分泌表型对恶性肿瘤的双向调节作用[J]. *中华老年医学杂志*, 2020, 39(8): 971-975. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2020.08.028.
- [18] SASAKI N, ITAKURA Y, TOYODA M. Rapamycin promotes endothelial-mesenchymal transition during stress-induced premature senescence through the activation of autophagy[J/OL]. *Cell Commun Signal*, 2020, 18(1): 43[2021-10-31]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32164764/>. DOI: 10.1186/s12964-020-00533-w.
- [19] SUN Z X, HOU X M, ZHANG J X, *et al.* Diagnostic and therapeutic roles of extracellular vesicles in aging-related diseases [J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 6742792[2021-10-31]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35979398/>. DOI: 10.1155/2022/6742792.
- [20] YASUDA T, KOIWA M, YONEMURA A, *et al.* Inflammation-driven senescence-associated secretory phenotype in cancer-associated fibroblasts enhances peritoneal dissemination[J/OL]. *Cell Rep*, 2021, 34(8): 108779[2021-10-31]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33626356/>. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.108779.
- [21] ALTUNA-COY A, RUIZ-PLAZAS X, SÁNCHEZ-MARTIN S, *et al.* The lipidomic profile of the tumoral periprostatic adipose tissue reveals alterations in tumor cell's metabolic crosstalk[J/OL]. *BMC Med*, 2022, 20(1): 255[2021-10-31]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35978404/>. DOI: 10.1186/s12916-022-02457-3.
- [22] ORTIZ-MONTERO P, LONDOÑO-VALLEJO A, VERNOT J P. Senescence-associated IL-6 and IL-8 cytokines induce a self- and cross-reinforced senescence/inflammatory milieu strengthening tumorigenic capabilities in the MCF-7 breast cancer cell line[J/OL]. *Cell Commun Signal*, 2017, 15(1): 17[2021-10-31]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28472950/>. DOI: 10.1186/s12964-017-0172-3.
- [23] LI C L, ZHENG H S, XIONG J S, *et al.* miR-596-3p suppresses brain metastasis of non-small cell lung cancer by modulating YAP1 and IL-8[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(8): 699[2021-10-31]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35961957/>. DOI: 10.1038/s41419-022-05062-7.
- [24] SANTOLLA M F, TALIA M, CIRILLO F, *et al.* The AGEs/RAGE transduction signaling prompts IL-8/CXCR1/2-mediated interaction between cancer-associated fibroblasts (CAFs) and breast cancer cells[J/OL]. *Cells*, 2022, 11(15): 2402[2021-10-31]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35954247/>. DOI: 10.3390/cells11152402.
- [25] CAO D H, SUN R N, PENG L, *et al.* Immune cell proinflammatory microenvironment and androgen-related metabolic regulation during benign prostatic hyperplasia in aging[J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 842008[2021-10-31]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35386711/>. DOI: 10.3389/fimmu.2022.842008.
- [26] GENG F, XU M Y, ZHAO L, *et al.* Quercetin alleviates pulmonary fibrosis in mice exposed to silica by inhibiting macrophage senescence[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 912029[2021-10-31]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35959439/>. DOI: 10.3389/fphar.2022.912029.
- [27] PERROTT K M, WILEY C D, DESPREZ P Y, *et al.* Apigenin suppresses the senescence-associated secretory phenotype and paracrine effects on breast cancer cells[J]. *Gero Science*, 2017, 39(2): 161-173. DOI: 10.1007/s11357-017-9970-1.
- [28] NIKLANDER S, BANDARU D, LAMBERT D W, *et al.* ROCK inhibition modulates the senescence-associated secretory phenotype (SASP) in oral keratinocytes[J]. *FEBS Open Bio*, 2020, 10(12): 2740-2749. DOI: 10.1002/2211-5463.13012.
- [29] RODIER F, COPPÉ 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. DOI: 10.1038/ncb1909.
- [30] SŁAWIŃSKA N, KRUPA R. Molecular aspects of senescence and organismal ageing-DNA damage response, telomeres, inflammation and chromatin[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 590 [2021-10-31]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33435578/>. DOI: 10.3390/ijms22020590.
- [31] SUN Y, WANG X, LIU T W, *et al.* The multifaceted role of the SASP in atherosclerosis: from mechanisms to therapeutic opportunities[J/OL]. *Cell Biosci*, 2022, 12(1): 74[2021-10-31]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35642067/>. DOI: 10.1186/s13578-022-00815-5.
- [32] CRESCENZI E, PACIFICO F, LAVORGNA A, *et al.* NF- $\kappa$ B-dependent cytokine secretion controls Fas expression on chemotherapy-induced premature senescent tumor cells[J]. *Oncogene*, 2011, 30(24): 2707-2717. DOI: 10.1038/onc.2011.1.
- [33] FLANAGAN K C, ALSPACH E, PAZOLLI E, *et al.* C-Myb and C/EBP $\beta$  regulate OPN and other senescence-associated secretory phenotype factors[J]. *Oncotarget*, 2017, 9(1): 21-36. DOI: 10.18632/oncotarget.22940.
- [34] WHITE M K, BELLIZZI A, IBBA G, *et al.* The DNA damage response promotes *Polyomavirus* JC infection by nucleus to cytoplasm NF- $\kappa$ B activation[J/OL]. *Virology*, 2017, 14(1): 31 [2021-10-31]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28202068/>. DOI: 10.1186/s12985-017-0707-7.
- [35] LORETI M, SACCO A. The jam session between muscle stem cells and the extracellular matrix in the tissue microenvironment[J/OL]. *NPJ Regen Med*, 2022, 7(1): 16[2021-10-31]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35177651/>. DOI: 10.1038/s41536-022-00204-z.
- [36] DI CESARE MANNELLI L, PACINI A, MICHELI L, *et al.* *Astragali Radix*: could it be an adjuvant for oxaliplatin-induced neuropathy? [J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7: 42021[2021-10-31]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28186109/>. DOI: 10.1038/srep42021.
- [37] EBLE J A, DE REZENDE F F. Redox-relevant aspects of the extracellular matrix and its cellular contacts *via* integrins[J].

- Antioxid Redox Signal, 2014, 20(13): 1977-1993. DOI: 10.1089/ars.2013.5294.
- [38] ITOH G, TAKAGANE K, FUKUSHI Y, *et al.* Cancer-associated fibroblasts educate normal fibroblasts to facilitate cancer cell spreading and T-cell suppression[J]. *Mol Oncol*, 2022, 16(1): 166-187. DOI:10.1002/1878-0261.13077.
- [39] SHIN J W, KWON S H, CHOI J Y, *et al.* Molecular mechanisms of dermal aging and antiaging approaches[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(9): 2126[2021-10-31]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31036793/>. DOI:10.3390/ijms20092126.
- [40] KWIATKOWSKA A, SYMONS M. Signaling determinants of glioma cell invasion[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2013, 986: 121-141. DOI:10.1007/978-94-007-4719-7\_7.
- [41] SHI X Q, LI J, QIAN L, *et al.* Correlation between elastic parameters and collagen fibre features in breast lesions[J/OL]. *Clin Radiol*, 2018, 73(6): 595.e1-595.e7[2021-10-31]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29510833/>. DOI:10.1016/j.crad.2018.01.019.
- [42] GKRETSI V, STYLIANOPOULOS T. Cell adhesion and matrix stiffness: coordinating cancer cell invasion and metastasis[J/OL]. *Front Oncol*, 2018, 8: 145[2021-10-31]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29780748/>. DOI:10.3389/fonc.2018.00145.
- [43] 刘丹丹, 韩雷, 于津浦. 肿瘤免疫治疗疗效和预后相关生物标志物的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(10): 1148-1155. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2019.10.015.
- [44] MIERKE C T. The matrix environmental and cell mechanical properties regulate cell migration and contribute to the invasive phenotype of cancer cells[J/OL]. *Rep Prog Phys*, 2019, 82(6): 064602[2021-10-31]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30947151/>. DOI:10.1088/1361-6633/ab1628.
- [45] AYAD N M E, WEAVER V M. Tension in tumour cells keeps metabolism high[J]. *Nature*, 2020, 578(7796): 517-518. DOI: 10.1038/d41586-020-00314-y.
- [46] JACKAMAN C, TOMAY F, DUONG L, *et al.* Aging and cancer: the role of macrophages and neutrophils[J]. *Ageing Res Rev*, 2017, 36: 105-116. DOI:10.1016/j.arr.2017.03.008.
- [47] 刘皓, 胡颖. 细胞衰老与肿瘤治疗[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2021, 52(2): 176-181. DOI:10.12182/20210360503.
- [48] SAHAI E, ASTSATUROV I, CUKIERMAN E, *et al.* A framework for advancing our understanding of cancer-associated fibroblasts[J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(3): 174-186. DOI: 10.1038/s41568-019-0238-1.
- [49] DEMARIA M, O'LEARY M N, CHANG J H, *et al.* Cellular senescence promotes adverse effects of chemotherapy and cancer relapse[J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(2): 165-176. DOI:10.1158/2159-8290.CD-16-0241.
- [50] WANG L Q, LANKHORST L, BERNARDS R. Exploiting senescence for the treatment of cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2022, 22(6): 340-355. DOI:10.1038/s41568-022-00450-9.
- [51] WYLD L, BELLANTUONO I, TCHKONIA T, *et al.* Senescence and cancer: a review of clinical implications of senescence and senotherapies[J/OL]. *Cancers*, 2020, 12(8): 2134[2021-10-31]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32752135/>. DOI:10.3390/cancers12082134.
- [52] HICKSON L J, LANGHI PRATA L G P, BOBART S A, *et al.* Senolytics decrease senescent cells in humans: preliminary report from a clinical trial of dasatinib plus quercetin in individuals with diabetic kidney disease[J]. *EBioMedicine*, 2019, 47: 446-456. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.08.069.
- [53] 刘丹, 彭雷, 张继虹, 等. 靶向mTOR的抗肿瘤与抗衰老药物研究进展[J]. *中国细胞生物学学报*, 2018, 40(4): 625-632.
- [收稿日期] 2022-02-27 [修回日期] 2022-06-10  
[本文编辑] 黄静怡, 沈志超