

## 《自然》：人体“最老”器官预示患病风险

**本报讯** 衰老是逃不开的话题。近日发表于《自然》的一项研究表明，年龄可能取决于体内“最老”的器官。

该研究报道了一种可以测量心脏、大脑等单个器官衰老速度的简单血液测试方法。研究人员发现，当一个器官比人的实际年龄“大得多”时，与该器官相关的死亡和疾病风险就会上升。

一直以来，衰老都是糖尿病、心力衰竭、癌症、阿尔茨海默病等健康杀手的主要驱动因素。人活的年数，即实际年龄，提供了一些关于患病风险的信息。为提高通过年龄预测疾病风险的准确性，科学家一直尝试开发能更好反映身体受损程度的生理年龄指标，比如监测一个人一生中DNA的化学变化、追踪肠道微生物组成等。

美国斯坦福大学神经科学家、新研究合著者 Tony Wyss-Coray 指出，上述方法大多数都没有考虑每个器官以不同速度累积问题的现实，而现有研究单个器官的方法，如组织活检等，不是操作繁琐，就是价格昂贵。

为了提出一种更加实用的测量单个器官衰老的方法，Wyss-Coray 和同事列出了一份蛋白质清单，这些蛋白质分别富集在心脏、大脑、肾脏、肝脏、胰腺等11个主要器官中，因此可能具有相关的功能。之后，他们测量了这些蛋白质在1000多名27岁至104岁健康人血液样本中的水平，并将这些信息输入计算机，进行机器学习，从而得到了特定年龄的器官的蛋白质特征，比如典型的55岁心脏或75岁肝脏的蛋白质特征。

接下来，研究人员对5项医学研



图片来源：摄图网

究中5500多人（主要为年长白人）的血液样本进行了扫描，以测试他们的器官衰老速度比预期的更快还是更慢。结果发现，大约1/5的人有一个器官的年龄比实际年龄大得多；近2%的人有两个或多个器官出现了加速衰老的情况。

某些器官加速衰老与特定健康状况有关。比如，高血压或糖尿病患者的肾脏平均比实际年龄老1岁左右。Wyss-Coray 指出，他们发现，阿尔茨海默病患者几乎所有器官都有加速衰老的迹象，这一发现可能反映了大脑对身体其他部位损伤的敏感性。

一些研究对参与者在首次验血后进行了数年的跟踪调查，因此可以检查器官的生物年龄是否能够预见未来的健康问题。可以肯定的是，在接下来的15年里，几乎所有器官的加速衰老都与更高的死亡风险有关，而且有几种疾病与特定器官的衰老有关。例如，心脏年龄增加4岁会使心力衰竭风险增加1倍多；而大脑年龄增加，未来认知能力下

降的可能性就更大。

Wyss-Coray 认为，简单的器官衰老检测方法可以让医生预测每个人患某种疾病的风险，以及提前预防疾病。此外，该检测方法可用来衡量旨在减少与衰老相关的疾病的药物治疗或改变生活方式的效果。

美国哥伦比亚大学流行病学专家 Daniel Belsky 等人认为，虽然上述发现令人信服，但在将该方法应用于临床前，还需要做更多的工作，比如扩大研究人群，获得更多数据，以验证上述发现。

对此，Wyss-Coray 表示赞同，他也认为这种检测方法需要在更大、更多样化的人群中进行验证。他和团队成员计划用英国生物银行数万人的数据开展新一轮分析。

此外，Wyss-Coray 等人还想在小鼠身上复制上述发现，并利用小鼠更详细地探索特定蛋白质与器官衰老之间的潜在联系。（徐锐）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41586-023-06802-1>

**本报讯** 近日，据《自然》报道，世界上最大、最完整的人类基因组数据库上线。英国生物银行当天发布了50万名英国志愿者的全基因组序列。世界各地的研究人员都可以申请访问这些数据，并利用它们探索与健康 and 疾病相关的遗传基础。

2021年，英国生物银行曾公开20万名英国志愿者的全基因组数据，供全世界科学家研究使用。这项耗资2亿英镑的研究由生物医学研究基金惠康基金会、英国政府以及几家制药公司资助，作为回报，这些公司在数据对外发布前9个月就能获得数据。

此前，英国生物银行公布的遗传信息包括整个外显子组。每个外显子组占基因组的2%，负责编码蛋白质以及分布在基因组中的85万个常见的单碱基DNA变异。后者的信息为将健康和基因联系起来的全基因组关联研究（GWAS）提供了支持。

但是，当研究人员寻找遗传与疾病或其他性状之间的关联时，大多数“位点”出现在基因组的非编码区域，这些区域在外显子组序列中缺失，并且在现有的全基因组数据中仅以低分辨率覆盖。

英国埃克塞特大学的人类遗传学家 Michael Weedon 说，全基因组还能帮助研究人员发现非常罕见的突变，这些突变往往比全基因组数据中包含的常见变异对某个性状的影响大。

事实已经证明了这一点。在11月20日公布的一篇预印本文章中，Weedon 团队挖掘了英国生物银行公开的首批20万个完整基因组数据，发现了29种罕见的DNA变异，这些变异与高达7厘米的身高差异有关，而且在以前的基因研究中从未被发现。

一项由美国政府资助的名为“我们所有人”的研究，计划最终公布100万人或更多美国人的全基因组和健康数据。此前，这项工作已经公布了25万个基因组，但直到今年8月才开始接受非美国研究人员的数据研究申请。

根据英国生物银行之前公开的20万个基因组数据的情况，芬兰赫尔辛基大学的统计遗传学家 Andrea Ganna 指出，完整的基因组序列可能会帮助研究人员更准确地绘制出疾病与结构变异之间的联系。（辛雨）

## 全球最大人类基因组序列对外开放

## 散发性结直肠肿瘤的演化和微环境动力学获揭示

**本报讯** 美国范德比尔特大学 Ken S. Lau 等人通过绘制分子图谱揭示了散发性结直肠肿瘤的演化和微环境动力学。相关研究近日在线发表于《细胞》。

研究人员通过对31个人类结肠直肠标本的空间多组学数据的分析，使肿瘤演化的系统地理学图谱得以绘制，揭示了个体化的进展轨迹以及

伴随的微环境和克隆变化。系统发育地理学对遗传事件进行排序，根据其演化动力学对肿瘤进行分类，并将克隆区域沿着包括染色体不稳定性（CIN+）和超突变（HM）途径在内的全局拟时间进展轨迹放置。

综合的单细胞和空间转录组数据揭示了拟时间过程中反复出现的上皮程序和浸润的免疫状态。研究人

员发现了一种免疫排斥信号，它与CIN+肿瘤进展和细胞毒性细胞浸润减少有关，并在独立队列中显示出预后价值。

这一空间多组学图谱为结直肠肿瘤微环境的共同演化提供了见解，为分层和靶向治疗提供了资源。（柯讯）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.11.006>