

# 大脑并非“越老越差”，长寿密码另有玄机

● 本报记者 刁雯蕙

人为什么会变老？随着年龄的增長，大脑会发生哪些变化？为何同样步入高龄，有的人思维敏捷，有的人却出现认知衰退？

近日，《细胞》发表的一项研究指出，大脑并非“越老越差”，而是受精密表观遗传调控等生物学过程的影响。

来自北大生命科学研究院、吉林大学、中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心、英国剑桥大学等单位的中外科研团队，通过对食蟹猴的 8 个脑区共 295 万余个脑细胞展开系统解析，绘制了全球首张覆盖全生命周期的食蟹猴脑多模态细胞图谱，并揭示了灵长类脑衰老的细胞调控规律及其与脑疾病的关联。

值得关注的是，他们在超高龄食蟹猴个体中发现了多个与长寿相关的基因调控元件，有望为干预衰老提供新靶点。

## 首张食蟹猴全生命周期脑图谱

大脑作为人类最复杂的器官之一，拥有数以亿计的神经元，并形成了结构复杂的神经网络。另外，不同脑区功能不同，例如前额叶皮层是决策中枢，海马体是记忆存储库，脑桥与延髓则是连通全身的交通枢纽。以往的脑衰老研究大多局限于部分脑区和部分特定的年龄段，并不能全面展示脑衰老规律。

在该研究中，合作团队选用了 28 只 5 岁至 31 岁的雌性食蟹猴，年龄段覆盖从青年（5~6 岁）、中年（10~12 岁）、老年（22~23 岁）到极端老年（28~31 岁）的完整生命周期。

“本次研究中，28 岁以上的食蟹猴模型在同类研究中极为罕见，在人工饲养条件下，仅有约千分之一的个体可以活到这一年龄，这为解析极端长寿与脑健康的分子基础提供了独特窗口。”论文第一作者、北大生命科学研究院与吉林大学联合培养的博士生张潇介绍。

研究团队利用单细胞组学技术体系解析了 295 万余个脑细胞，并对猴脑的 8 个重要脑区——前额叶皮层、海马、纹状体、丘脑、下丘脑、中脑、脑桥与延髓、小脑，开展贯穿生命周期的系统观测，完整还原了灵长类大脑衰老的演变过程。“我们首次将时间维度和模态维度（转录组 + 表观组）系统整合，从而回答‘大脑细胞如何衰老’这一科学问题。”张潇说。

研究团队发现，在大脑衰老的进程中，衰老最快的并非负责高级认知的大脑皮层，而是脑干中的脑桥和延髓，该区域以白质为主，富集神经髓鞘结构。髓鞘负责保障大脑信号的高速传递。研究团队发现，脑桥与延髓区域的衰老相关基因变化负担最重，负责维护髓鞘的少突胶质细胞随年龄增长功能衰退，负责清扫垃圾的小胶质细胞长期超负荷工作，导致整套髓鞘的代谢稳态逐渐失衡。这一发现提示，白质的老化可能是灵长类大脑衰老的核心环节，也为理解衰老相关的运动、认知退化提供了新视角。

髓鞘负责保障大脑信号的高速传递。研究团队发现，脑桥与延髓区域的衰老相关基因变化负担最重，负责维护髓鞘的少突胶质细胞随年龄增长功能衰退，负责清扫垃圾的小胶质细胞长期超负荷工作，导致整套髓鞘的代谢稳态逐渐失衡。这一发现提示，白质的老化可能是灵长类大脑衰老的核心环节，也为理解衰老相关的运动、认知退化提供了新视角。

髓鞘负责保障大脑信号的高速传递。研究团队发现，脑桥与延髓区域的衰老相关基因变化负担最重，负责维护髓鞘的少突胶质细胞随年龄增长功能衰退，负责清扫垃圾的小胶质细胞长期超负荷工作，导致整套髓鞘的代谢稳态逐渐失衡。这一发现提示，白质的老化可能是灵长类大脑衰老的核心环节，也为理解衰老相关的运动、认知退化提供了新视角。

## 在超高龄中发现“抗衰密码”

在以往的认知中，大脑衰老被认为随着年龄的增長而加剧。然而事实并非如此。

研究团队发现，食蟹猴大脑分子层面最剧烈的变化集中在青年步入中年这一时

期，细胞层面的确存在大脑的“中年危机”。

而进入超高龄时期后，相关的细胞变化反而趋于平缓，部分指标还出现回升。超高龄食蟹猴的神经元会主动激活自噬、蛋白质折叠两套保护系统，前者是细胞的“垃圾回收系统”，能及时清理衰老受损蛋白等；后者则行使蛋白质的质控功能，减少异常蛋白堆积，避免损伤神经。

“这些长寿的食蟹猴，大脑开启了独有的抗衰韧性程序。破译这套程序，有望拿到延缓衰老、实现健康老龄化的钥匙。”张潇表示。

通过对单细胞级别的分析，研究团队得以看清脑细胞中每一类细胞在衰老过程中的精细变化。研究团队在 94 种细胞亚型中鉴定出了 48 万余个细胞特异的基因调控“开关”。

他们发现，极老个体拥有独特的“长寿调控元件”，例如在海马体神经元中发现了与 BNIP3 基因关联的远端增强子，该基因调控线粒体自噬和细胞凋亡，此前在果蝇中被证明与长寿相关；另外，在脑桥与延髓的神经元中也发现了与突触结构调节相关的长寿元件。

更重要的是，EGR3、MEF2A/C 等许多转录因子并不遵循“越老越差”的简单线性轨迹，而是在极老阶段出现“拐点”，提示大脑在极高龄时可能启动了主动的代偿或韧性维持程序。

此外，研究团队还定位了一批与阿尔茨海默病、多发性硬化遗传风险直接关联的关键位点，为从“长寿猴”中找到健康衰老的调控密码提供了直接线索。

“这些发现告诉我们，衰老不是被动的、线性的磨损过程，而是受到精密表观

遗传程序调控的、存在多种可能轨迹的生物学过程。这些‘开关’有望为干预衰老提供精确靶点。”张潇说。

## 为神经疾病防治提供“高清地图”

食蟹猴是与人类最接近的灵长类模式动物之一，也是研究人类脑衰老的理想模型。

在神经退行性疾病病变机制方面，研究团队发现，阿尔茨海默病等神经退行性疾病并非正常衰老的简单加速，而是会部分激活与生理衰老不同的分子程序。这意味着防治神经退行性疾病不能照搬“抗衰老”思路，要针对疾病特异性机制精准施策。

此外，他们还发现，雌性食蟹猴表现出比雄性更为显著的大脑衰老分子变化，这一特征与临床上女性阿尔茨海默病患者风险更高的流行病学现象高度吻合，为脑病性别差异机制研究提供了重要依据。

“该研究为灵长类动物的脑衰老建立了基准参考框架，而研究团队在极老个体中发现的‘健康老龄化’的分子标志物有望为开发延缓脑功能衰退、促进老年认知健康的干预策略提供新靶点。”论文共同通讯作者、基因组多维解析技术全国重点实验室副研究员赖毅维表示。

据研究团队介绍，该研究涉及的所有数据已通过 NHPABC 在线门户向全球开放。这一资源不仅服务于衰老研究，还可用于药物靶点筛选、基因治疗安全性评估等转化研究，有望加速我国脑科学和生物技术产业的自主创新。

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2026.07.045>

## 开展肿瘤标志物研究，有助实现早诊早筛

（上接第 2 版）

基于此，我们建立了高灵敏的免疫 PCR 检测技术及简便的液相扩增检测体系，通过检测患者血清外泌体中 BRLF1、PD-L1 的表达水平，可有效预判鼻咽癌患者的免疫治疗响应。此外，研究还验证了血清微量 IL-15 表达水平可作为鼻咽癌免疫治疗的独立预后危险因素，为无创伴随诊断提供了多

维度的新型标志物组合。

## 分子分型推动临床转化

团队发现，食管癌存在特征性的 LRP1B 基因缺失。LRP1B 功能缺失可促进肿瘤恶性进展，且该基因缺失的患者对 CDK 抑制剂高度敏感，因此其可作为指导 CDK 抑制剂精准用药、筛选获益人群的新型分子标志物。同时，研

究发现 LRP1B 常与 PTPRD 发生基因融合，该融合亚型可提升肿瘤对抗血管生成治疗的敏感性，为食管癌抗血管靶向治疗的分子分型提供了新依据。

此外，研究证实 XAF1 基因是调控肿瘤天然免疫及干扰素应答的关键分子。XAF1 基因缺失可抑制干扰素通路的免疫激活功能，是调控肿瘤免疫治疗应答的潜在靶点。

在原创药物研发方面，针对 KRAS 突变亚型，团队研发了基于纳米抗体的靶向蛋白降解药物，可有效抑制多种 KRAS 突变肿瘤的增殖进程。依托前期系列肿瘤标志物研究成果，我们目前与相关团队深度合作，构建鼻咽癌精准用药模拟研发模型，为鼻咽癌新药研发与临床方案优化提供智能化支撑。

（作者系中国科学院院士）