深圳大学医学部基础医学院院长刘宝华：

以“衰老中心法则”思路理解衰老

刘宝华

衰老是多种疾病的重要危险因素。研究衰老，不仅是为了理解机体随年龄增长发生的变化，更重要的是探索能否从源头干预衰老，降低相关疾病风险，促进健康长寿。现有研究已经提出多个衰老标志，但从分子变化到细胞、组织和整体衰老，仍缺少对不同层级信息如何传递、相互调控的系统性认识。

“衰老中心法则”这一思路，希望从 DNA、RNA、蛋白质和代谢物之间的双向调控关系出发，理解衰老的发生发展。传统的分子生物学框架强调遗传信息从 DNA 到 RNA 再到蛋白质的传递，但衰老过程中的调控并非简单的线性关系。代谢物不仅是生命活动的下游产物，也可能反过来影响蛋白质、RNA 乃至 DNA 的功能与调控。因此，衰老既可能由基因层面的改变引发，也可能由转录异常、RNA 聚集或蛋白质异常等变化触发，并进一步影响其他分子过程。因此，理解衰老，需要关注不同分子层级之间的反馈关系，而不能只寻找某一个最初的触发因素。

代谢物在这一过程中尤其值得重视。代谢物通常被看作细胞活动的产物，但它们也可能参与调节其他分子过程。例如，某些代谢物能够影响蛋白质的修饰状态及基因表达，进而改变细胞功能。我们开展的研究也在探索基因表达变化如何影响下游代谢过程，以及相关代谢变化如何参与衰老。通过研究这些相互作用，有望寻找能够影响衰老进程的关键调控环节。

不过，衰老并不只发生在细胞内部。细胞所处的组织微环境、器官之间的相互作用，以及神经内分泌、血液循环和体温等系统性因素，都可能影响细胞和器官的状态。进一步看，光照、环境温度、磁场和重力等外部环境因素也值得关注。研究衰老，需要把分子调控放在组织器官、整体生理状态及外部环境的多层级框架中加以理解。

昼夜节律是连接环境与机体生理活动的重要环节。地球自转形成的昼夜变化，使机体的生理活动具有相应节律。围绕肝脏开展的研究发现，体温的周期性变化可以将节律信号传递至肝脏，影响肝脏的节律和代谢活动。肝脏具有较强的再生能力，其再生不仅涉及细胞增殖，还包括 DNA 合成、损伤修复及能量代谢等过程。相关研究提示，参与节律调控的分子也可能影响肝细胞增殖和肝脏再生。此外，乳酸对肝脏体积及再生相关过程的影响与摄入时间有关。这些发现提示，节律、代谢和组织再生之间存在联系，值得进一步研究。

环境温度对衰老的影响同样值得重视。既往研究往往关注棕色脂肪的产热功能，却容易忽略皮下脂肪的隔热作用。在动物实验中发现，皮下脂肪萎缩可能削弱机体的隔热能力，使动物更容易受到低温影响，并伴随体温调节异常和寿命缩短。进一步研究提示，前列腺素相关通路参与了这一过程，药物干预能够影响相关表型。在特定动物模型中，适当提高环境温度也显著改善了相关衰老表型。这些结果提示，环境温度、皮下脂肪的隔热功能与核心体温调节可能共同影响衰老进程。

需要强调的是，环境温度与核心体温并不是同一个概念，低温刺激也不能简单等同于核心体温降低。不同温度条件对机体的影响取决于具体环境、体温调节状态及相关生理反应。动物实验中的结果也不能直接推导为人类应当采取某种温度干预，更不能据此自行使用药物延缓衰老。相关机制及其在人类中的适用性仍需进一步研究。

在干预策略方面，多种可能的路径正在形成，包括通过核酸、蛋白质及相关信号通路进行调控，以及通过衰老细胞清除、组织移植和免疫干预等方式改善衰老相关表型。研究团队还开展了肺动脉高压、骨关节炎和骨质疏松等相关动物研究，探索利用基因递送、细胞外囊泡及其他干预方式改善疾病相关表型。此外，我们也在尝试通过抗体或抗原相关策略开展衰老干预研究。这些工作处于不同的研究阶段，目前仍需进一步验证其作用机制、安全性及应用价值。

总体而言，衰老不是单一分子或单一器官的变化，而是涉及分子调控、组织器官、整体生理状态及外部环境的多层级过程。提出“衰老中心法则”，是希望进一步理解 DNA、RNA、蛋白质和代谢物之间的反馈调控，并将其置于整体生理状态和环境因素中加以考察。未来，需要继续寻找连接不同层级的关键调控环节，通过机制研究和干预实验验证其作用，为延缓衰老及预防衰老相关疾病提供新的思路。

（3～6 版由本报记者张思玮，李春雨采访整理）

（上接第 2 版）

癌症本质上是一类基因病

此后，上海瑞金医院王振义院士团队在 20 世纪 80 年代率先证实全反式维甲酸可以诱导 APL 癌细胞分化，实现肿瘤缓解；之后王振义院士团队进一步对三氧化二砷开展机制研究，揭示其分子机理：三氧化二砷能够特异性诱导 PML-RARα 融合蛋白降解，促使白血病癌细胞发生凋亡。

哈医大早期的临床成果长期只在国内传播；1996 年上海血液学研究所将砷剂作用机理发表于国际期刊 *Blood*，这项来自中国的疗法才被国际学界广泛知晓。2000 年，美国 FDA 正式批准三氧化二砷注射液，最初用于复发、难治型 APL，后续才被纳入一线治疗推荐。现在的标准联合方案（全反式维甲酸 + 砷剂，即“上海方案”），把曾经死亡率极高的 APL，初发病例 5 年无病生存率提升至 90%以上，使其成为人类历史上少数可以实现临床治愈的急性癌症范例。

这一事例告诉我们，医学创新的源泉在于临床。将临床问题凝练成科学问题，再回到临床中去解决它，这是我们的优势。三氧化二砷的突破是特殊年代里中医科、药剂科、检验科多学科协作的结果，那些幕后无名英雄们的贡献同样值得尊重。值得注意的是，三氧化二砷疗法本身也是靶向致癌融合基因产物的治疗，属于针对肿瘤分子异常的精准干预。

虽然我们坚持“癌症是基因病”的核心观点，并以此推动精准治疗，但必须承认科学的局限性和复杂性：癌症不仅源于基因改变，还涉及环境、组织微环境等多重因素。因此，即便是靶向明确的药物，也需要结合临床经验不断迭代优化。正如我们所见，医学的进步是在不断提出疑问、整合经验与分子证据、解决矛盾的过程中实现的。

（作者系中国工程院院士）