

细胞衰老在阿尔茨海默病发生发展中的作用及治疗前景

邱霞^{1*}, 叶桢¹, 黄乐鑫¹, 苏裕盛^{1,2#}

¹宁德师范学院医学院, 福建 宁德

²宁德师范学院毒物与药物毒理学重点研究室, 福建 宁德

收稿日期: 2026年7月21日; 录用日期: 2026年8月23日; 发布日期: 2026年8月31日

摘要

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)作为一种以进行性认知功能障碍和记忆丧失为核心的神经退行性疾病, 其发病机制错综复杂, 目前临床仍缺乏有效的根治手段。细胞衰老作为机体老化的重要生物学标志, 近年来的研究证据日益凸显其在AD发生与进展中的关键作用。本文以AD病理进程中胶质细胞、血管内皮细胞发生经典细胞衰老、神经元出现衰老样状态的分子机制为切入点, 衰老细胞通过分泌衰老相关分泌表型(Senescence-Associated Secretory Phenotype, SASP)因子, 如何加剧神经炎症反应、促进 β -淀粉样蛋白(Amyloid-beta protein, A β)沉积以及驱动Tau蛋白过度磷酸化的病理过程进行综述。在此基础上, 进一步探讨了基于清除衰老细胞的Senolytics疗法在AD治疗中的潜在应用与挑战。本文旨在整合现有研究成果, 为AD的预防策略与治疗靶点开发提供新的理论视角与实践方向。

关键词

阿尔茨海默病, 细胞衰老, 神经炎症, 衰老相关分泌表型, Senolytics

Role of Cellular Senescence in the Development and Progression of Alzheimer's Disease and Its Therapeutic Prospects

Xia Qiu^{1*}, Zhen Ye¹, Lexin Huang¹, Yusheng Su^{1,2#}

¹Ningde Normal University School of Medicine, Ningde Fujian

²Key Laboratory of Toxicology and Pharmacotoxicology, Ningde Normal University, Ningde Fujian

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 邱霞, 叶桢, 黄乐鑫, 苏裕盛. 细胞衰老在阿尔茨海默病发生发展中的作用及治疗前景[J]. 生物过程, 2026, 16(3): 101-109. DOI: 10.12677/bp.2026.163012

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease characterized by progressive cognitive impairment and memory loss as its core symptoms. It has an intricate and complex pathogenesis, and there is still a lack of effective radical cure methods in clinical practice. As an important biological marker of organism aging, cellular senescence has been proven by growing research evidence in recent years to play a pivotal role in the occurrence and progression of AD. This article focuses on the molecular mechanisms underlying classic cellular senescence in glial cells and vascular endothelial cells, as well as the emergence of senility-like states in neurons during the pathological progression of AD, and elaborates on how senescent cells exacerbate neuroinflammation, promote amyloid-beta ($A\beta$) protein deposition and drive the pathological process of Tau protein hyperphosphorylation by secreting Senescence-Associated Secretory Phenotype (SASP) factors. On this basis, it further discusses the potential applications and challenges of Senolytics therapy based on senescent cell clearance in the treatment of AD. This paper aims to integrate existing research findings and provide novel theoretical perspectives and practical directions for the development of prevention strategies and therapeutic targets for AD.

Keywords

Alzheimer's Disease, Cellular Senescence, Neuroinflammation, Aging-Associated Secretory Phenotype, Senolytics

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是老龄化社会面临的重大公共卫生挑战,其主要病理特征包括 β -淀粉样蛋白(amyloid- β , $A\beta$)沉积形成的老年斑和异常磷酸化 Tau 蛋白聚集形成的神经原纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)。AD 是老年期失智最常见的原因,病程隐匿并呈进行性发展,已造成沉重的健康和社会经济负担[1]。随着人口老龄化加剧,全球失智症患者数量预计将由 2019 年的 5740 万增至 2050 年的 1.528 亿,接近增加两倍[2]。年龄是散发性 AD 最重要的危险因素之一,衰老引起的细胞内稳态失衡及组织微环境改变可能持续影响 AD 的病理进程[3]。淀粉样蛋白级联假说为解释 AD 病理和开发靶向 $A\beta$ 疗法提供了重要基础,但仍不能涵盖散发性 AD 与生理性衰老之间的全部联系,促使研究者进一步关注衰老相关生物学改变[4]。

细胞衰老是细胞在 DNA 损伤、氧化应激和蛋白质稳态失衡等刺激下形成的持久性应激状态,通常伴随代谢与染色质重塑以及衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP)。衰老细胞释放的炎症因子、趋化因子和基质金属蛋白酶可改变局部微环境,并通过自分泌和旁分泌作用影响邻近细胞,被认为与年龄相关的慢性低度炎症及组织功能下降有关[5][6]。此外,神经血管单元中细胞衰老可能损害屏障完整性和物质转运功能,从而参与 AD 等年龄相关疾病的发生发展[7]。

AD 患者脑组织及动物模型中,星形胶质细胞、小胶质细胞、血管相关细胞可检出经典细胞衰老标志物,神经元则存在衰老样状态相关分子改变,各类细胞均可出现 p16INK4a、p21、SA- β -gal 及 SASP 相关

因子改变,提示两类衰老相关表型共同参与 AD 病理进程[8][9]。小胶质细胞的衰老相关改变可伴随吞噬和蛋白清除能力下降,并可能通过炎症介质释放加重神经炎症[9][10];星形胶质细胞和少突胶质细胞祖细胞的衰老相关改变也可能损害神经元支持及组织稳态[11]。不过,这些标志物并非细胞衰老所特有,现有证据也不足以将不同脑细胞中的衰老相关改变一概视为 AD 的直接驱动因素。

本文围绕 AD 中不同脑细胞的衰老相关改变,梳理其与蛋白质稳态、线粒体功能、氧化应激和神经炎症的联系[12][13],并讨论 $A\beta$ 、Tau 病理与细胞衰老之间可能存在的相互影响[14]。在此基础上,进一步评述选择性清除衰老细胞的 senolytics 和调节 SASP 的 senomorphics 在 AD 干预中的研究证据、局限及转化前景[15][16]。

2. 细胞衰老的定义及检测局限

细胞衰老并非由单一分子变化所界定,而是一组受细胞类型、诱因和持续时间影响的动态表型。其常见特征包括稳定的细胞周期停滞、对生长刺激反应降低、溶酶体活性增强、染色质与代谢重塑以及 SASP 形成[17]-[19]。目前尚不存在能够单独、特异且普遍识别所有衰老细胞的生物标志物。SA- β -gal 活性升高、p16^{INK4a} 和 p21 表达增加、Ki-67 或 Lamin B1 表达下降、 γ H2AX 焦点形成以及 IL-6、IL-8 等 SASP 因子增加,也可能见于细胞静止、终末分化、DNA 损伤、炎症激活或其他应激状态,因而不能仅凭其中一项判定细胞发生衰老[17]-[19]。2024 年发布的细胞衰老最小信息指南建议,体内研究应从细胞周期或增殖状态、结构与代谢改变、SASP 及细胞损伤等不同维度选择互补指标,并结合组织定位、细胞类型和功能变化综合判断[17]。细胞衰老最初针对增殖体细胞提出,核心判定标准为不可逆细胞周期停滞,脑内星形胶质细胞、小胶质细胞、血管内皮细胞等具备分裂潜能的细胞,能够发生经典细胞衰老。成熟神经元本身属于有丝分裂后细胞,缺乏传统意义上由增殖转为停滞的过程,因此其 p16^{INK4a}、p21、SA- β -gal 或 DNA 损伤标志物升高,更适合表述为“神经元衰老样状态”,而不宜直接等同于经典细胞衰老[20]。AD 脑组织中胶质细胞和血管细胞的判定同样需要排除炎症激活、反应性胶质改变及细胞死亡等混杂状态。有关衰老细胞积累的结论,应建立在多标志物联合检测、细胞类型特异性分析和功能证据的基础上。

3. AD 中不同细胞类型的衰老样改变及其判定

3.1. 神经元的衰老样改变

成熟神经元属于有丝分裂后细胞,本身不再经历常规细胞增殖,因此不能仅依据 p16^{INK4a} 或 p21 表达升高,将其判定为发生了经典意义上的细胞衰老。现有研究通常将 AD 神经元中出现的 p16^{INK4a}、p21 和 SA- β -gal 活性升高,以及持续性 DNA 损伤反应、线粒体功能障碍和 SASP 相关改变,概括为“神经元衰老样状态”[20]-[22]。近期预印本研究提示,DNA 损伤可诱导与 AD 转录特征相关的神经元衰老样状态,但该结果仍有待同行评议及独立验证[22]。Tau 蛋白毒性、线粒体功能紊乱和氧化应激可能参与这一过程[17][23][24]。因此,对神经元衰老样状态的判断应结合多项分子标志物、细胞损伤证据及突触和代谢功能变化,不能将 p16^{INK4a} 或 p21 上调视为充分证据。

3.2. 胶质细胞的衰老与功能改变

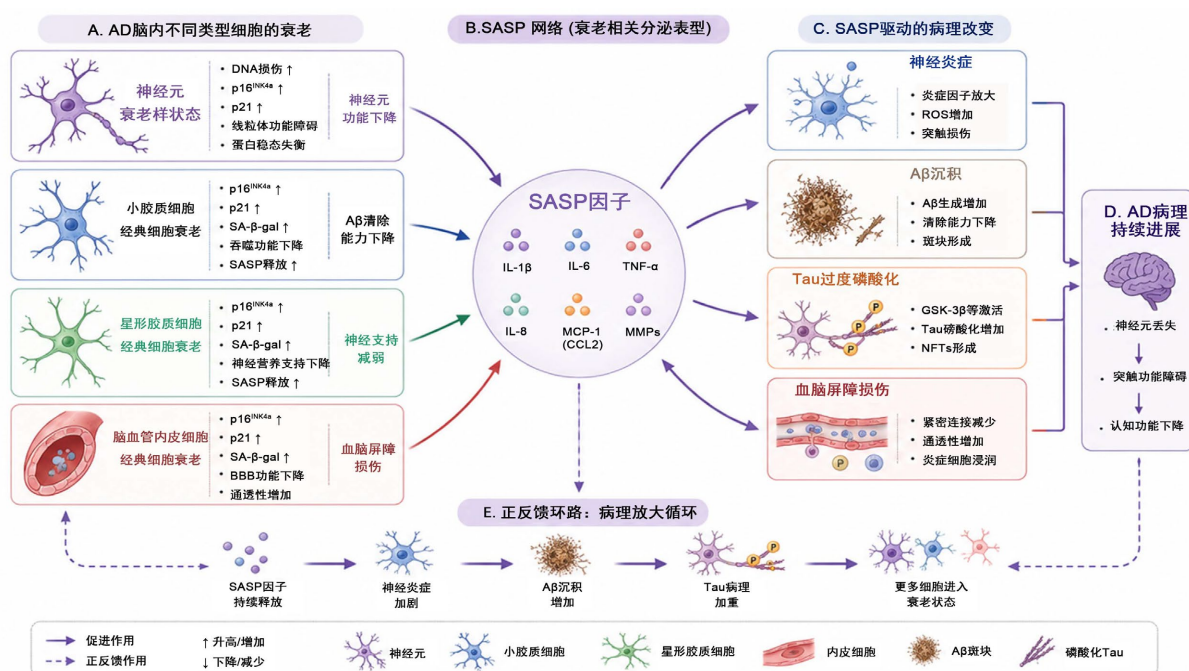
AD 中的星形胶质细胞和小胶质细胞可出现衰老相关改变,并伴随神经元支持、血脑屏障维持或蛋白清除等功能下降[21][25]。 $A\beta$ 1-42 寡聚体可诱导人星形胶质细胞出现 SA- β -gal 活性增加、p14ARF 表达上调及 SASP 释放等改变,而衰老样星形胶质细胞的条件培养基可降低神经元样细胞存活[26]。小胶质细胞的吞噬能力下降及 SASP 增加可能维持慢性炎症状态[27][28];Tgm2 介导的 I κ B α 交联和 H3K18 乙酰化也被报道参与衰老小胶质细胞的 NF- κ B 信号及 SASP 调控[28][29]。需要注意的是,胶质细胞反应性

激活同样可引起炎症因子释放和形态改变,因此应结合 DNA 损伤、溶酶体活性、细胞周期调控及吞噬或代谢支持功能等指标,区分细胞衰老与一般性炎症激活。

3.3. 内皮细胞及血管周细胞的衰老

神经血管单元中的内皮细胞和血管周细胞也可出现衰老相关改变。脑微血管内皮细胞的紧密连接及物质转运功能下降,可能增加血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)通透性并扰乱脑内稳态[21] [30]。在 Tauopathy 小鼠模型中,可溶性病理性 Tau 可进入脑血管内皮细胞,诱导衰老相关表型并抑制内皮型一氧化氮合酶活化,从而损害脑微血管功能[31]。血管周细胞功能异常还可能影响 $A\beta$ 清除,但其与细胞衰老之间的因果关系仍需进一步验证[32]。一项整合 75 例人脑样本的单核 RNA 测序研究识别出由星形胶质细胞、周细胞、小胶质细胞和 T 细胞构成的“BBB 衰老单元”,并提出 SPP1-CD44 信号可能参与炎症反应和异常修复[33]。不过,紧密连接蛋白下降或 BBB 通透性增加只能说明血管功能异常,仍需与多项衰老指标及细胞功能证据结合,才能支持血管细胞衰老的判断。

综上所述,小胶质细胞、星形胶质细胞、脑血管内皮细胞可发生经典细胞衰老,而成熟神经元作为分裂后细胞,主要表现衰老样状态。各类衰老细胞分泌 SASP 相关因子并形成交叉调控信号网络,共同驱动 AD 病理进展,细胞衰老介导 AD 病理损伤的整体模式如图 1 所示。



注: AD 脑内神经元、小胶质细胞、星形胶质细胞和内皮细胞发生衰老(神经元为衰老样状态),通过分泌 SASP 因子形网络引发神经炎症、Aβ 沉积、Tau 过度磷酸化及血脑屏障损伤,最终导致神经元丢失、突触功能障碍和认知功能下降,并形成促进更多细胞衰老的正反馈循环。

Figure 1. Senescent cells of multiple lineages in the AD brain promote $A\beta$ and Tau pathology through the SASP network
图 1. AD 脑内不同类型细胞衰老通过 SASP 网络共同促进 $A\beta$ 和 Tau 病理进展

4. 细胞衰老与 AD 病理机制的相互作用

4.1. 细胞衰老促进 $A\beta$ 沉积与斑块形成

细胞衰老在 AD 的病理进程中扮演着关键角色,尤其是在促进 $A\beta$ 沉积和老年斑形成方面。衰老的小

胶质细胞和星形胶质细胞是脑内清除 $A\beta$ 的主要效应细胞,但其功能会随衰老而显著衰退。研究表明,衰老的胶质细胞降解 $A\beta$ 的能力降低,导致 $A\beta$ 在脑实质中异常积聚,这是老年斑形成的重要前提[25]。此外,衰老细胞会分泌一系列被称为 SASP 的促炎因子,这些因子不仅加剧了神经炎症,还可能参与 $A\beta$ 生成的调控。例如, SASP 中的白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)和基质金属蛋白酶-9 (Matrix Metalloproteinase-9, MMP-9)可能影响 β -分泌酶(Beta-site Amyloid Precursor Protein Cleaving Enzyme 1, BACE1)的活性,从而加速淀粉样前体蛋白(Amyloid Precursor Protein, APP)的酶切过程,促进 $A\beta$ 的生成[34]。这种由衰老细胞驱动的 $A\beta$ 生成增加与清除减少共同作用,形成了一个正反馈的恶性循环: $A\beta$ 的积累进一步诱导周围细胞进入衰老状态,而新生的衰老细胞又释放更多 SASP 因子,加剧 $A\beta$ 的沉积和斑块形成[12]。因此,靶向清除衰老细胞或调节 SASP,被认为是打破这一循环、延缓 AD 进展的潜在治疗策略[35]。

4.2. 细胞衰老与 Tau 蛋白病理

细胞衰老不仅影响 $A\beta$ 代谢,还可能通过多种机制影响 Tau 蛋白的异常磷酸化,促进 NFTs 的形成。处于衰老样状态的神经元中,氧化应激和 DNA 损伤反应被过度激活,这会直接激活 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 Mitogen-Activated Protein Kinase, p38 MAPK)和细胞周期蛋白依赖性激酶 5 (Cyclin-Dependent Kinase 5, CDK5)等关键激酶[36]。这些激酶能够促使 Tau 蛋白在其关键位点(如 Ser202/Thr205)发生过度磷酸化,导致 Tau 蛋白从微管上解离,丧失其稳定微管的功能[37]。此外,衰老的星形胶质细胞通过释放 SASP 中的促炎因子,可以激活神经元内的糖原合酶激酶-3 β (Glycogen Synthase Kinase-3 β , GSK-3 β)信号通路。GSK-3 β 是另一种重要的 Tau 蛋白激酶,其过度激活会进一步促进 Tau 蛋白的磷酸化和聚集,最终形成不可溶的 NFTs [13]。这种由衰老细胞驱动的 Tau 蛋白病理改变,不仅损害了神经元的正常功能,还通过“朊病毒样”的传播机制在脑内扩散,加剧了神经退行性进程[38]。因此,细胞衰老与 Tau 蛋白磷酸化之间存在着密切的相互作用,可能共同参与 AD 的病理进展。

4.3. 衰老相关的神经炎症与突触损伤

细胞衰老通过其分泌的 SASP 因子,在 AD 中可能维持神经炎症并参与突触损伤和认知功能下降。SASP 中的主要组分,如 IL-6 和 CCL2,可能影响突触可塑性相关蛋白的表达,例如影响长时程增强(Long-Term Potentiation, LTP)的维持,而 LTP 是学习和记忆的细胞基础[34]。这些突触可塑性改变,最终体现为认知功能的进行性下降[39]。同时,衰老的小胶质细胞处于一种持续过度激活的状态,它们不仅释放大量的促炎因子,还持续产生活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS)和兴奋性毒性物质[36]。这些有毒物质会直接攻击突触结构,导致突触棘密度显著减少和树突分支萎缩,从而破坏神经网络的功能完整性[40]。这种由衰老小胶质细胞介导的突触损伤,可能与 AD 早期认知障碍有关。因此,清除这些衰老的胶质细胞或抑制其 SASP 的释放,被认为是保护突触功能、改善认知能力的潜在治疗方向[41]。

5. 基于细胞衰老的 AD 治疗策略

5.1. Senolytics 药物的应用研究

Senolytics 是一类选择性清除衰老细胞的药物。达沙替尼联合槲皮素(dasatinib plus quercetin, D+Q)是目前研究较多的组合。在 $A\beta$ 相关小鼠模型中, D+Q 可清除斑块周围的衰老少突胶质细胞祖细胞,降低神经炎症并减轻 $A\beta$ 负荷[42];在 Tauopathy 模型中,遗传或药物清除衰老胶质细胞可减轻 Tau 相关病理和认知损害[43]。这些结果来自不同模型,不能视为同一种药物已同时逆转 $A\beta$ 和 Tau 病理。早期 AD 患者的 I 期开放性研究显示, D+Q 可进入中枢神经系统,并提供了初步安全性资料,但样本量较小且未设置对照,尚不能据此判断临床疗效[44]。ABT-263 等 BCL-2/BCL-xL 抑制剂也在衰老或神经退行性疾病模

型中显示出清除衰老细胞的作用[45]，但其血液学毒性、中枢靶向性和长期安全性仍需评价。

针对上述 Senolytics 的应用短板，学界同步发展出另一类靶向衰老分泌表型的干预方案。靶向脑衰老的干预手段分为 Senolytics 与 Senomorphics 两类，二者作用逻辑、优缺点差异显著[46] [47]。Senolytics 特异性诱导发生经典细胞衰老的胶质、血管内皮细胞凋亡，从源头减少 SASP 释放，可改善 AD 相关病理，但存在 BBB 穿透差、长期用药损伤正常增殖细胞的风险。Senomorphics 通过抑制 NF- κ B、JAK/STAT 通路下调炎症因子，干预温和，但无法清除脑内衰老细胞，仅能短期延缓病变进展。现有研究提出两类药物联合使用，弥补单一疗法缺陷。

5.2. 靶向 SASP 的治疗干预

除清除衰老细胞外，抑制或调整 SASP 的 senomorphic 策略也受到关注。JAK/STAT、p38 MAPK、mTOR 和 NF- κ B 等信号参与部分 SASP 成分的调控，Ruxolitinib、雷帕霉素及 SR12343 等药物在不同细胞或衰老模型中显示出抑制炎症介质或 SASP 的作用[15] [35] [48]。但是，现有证据不足以证明 Ruxolitinib 或 SR12343 已在 AD 模型中稳定改善认知或延缓神经退行性变，相关结论不宜由其他组织或一般衰老模型直接外推。SASP 具有明显的细胞类型和疾病阶段差异，并参与免疫防御和组织修复，长期、广泛抑制还可能带来不利影响。因此，后续研究需要明确致病性 SASP 成分、适宜干预时机及脑内靶细胞，而非笼统抑制全部 SASP 反应。

5.3. 细胞重编程与衰老逆转的前景

部分细胞重编程被视为改善年龄相关表型的另一种探索方向。短暂、周期性表达 Yamanaka 因子可在 Tauopathy 小鼠模型中减轻部分病理表型，但尚不能据此认定其已经逆转 AD 中的细胞衰老或恢复全部神经功能[49]。该策略仍面临细胞身份改变、异常增殖、肿瘤形成和脑内递送等风险。基因编辑或转录调控技术虽然有望用于研究特定衰老通路，但目前缺乏在 AD 脑内安全、精准调控衰老细胞的充分证据。特别是 CRISPRa 用于增强基因表达，CRISPRi 用于抑制表达，二者不能混为一谈；上调 p16^{INK4a} 通常也不等同于逆转细胞衰老。因此，细胞重编程和基因调控目前更适合作为机制研究工具，而非接近临床应用的 AD 治疗方案。

6. 结论

现有证据表明，AD 脑内胶质细胞、血管单元细胞可发生经典细胞衰老，神经元则表现为衰老样状态，各类细胞均会出现不同程度衰老相关改变。这些改变与 A β 沉积、Tau 病理、神经炎症及血脑屏障损伤相互影响，但细胞衰老在其中究竟是起始因素、病理放大环节，还是疾病进展的结果，目前尚无定论。其判断也存在方法学困难。p16^{INK4a}、p21、SA- β -gal 及 SASP 等常用指标缺乏绝对特异性，在细胞应激、炎症激活、终末分化或死亡过程中也可能发生变化。因此，不能根据单一指标认定脑细胞发生衰老，而应结合多项标志物、细胞类型、组织位置及功能改变进行判断，并通过纵向观察和细胞特异性干预明确其与 AD 病理进展的关系。

靶向细胞衰老为 AD 治疗提供了新的思路，但现有证据仍以细胞和动物实验为主，临床研究尚处于早期阶段。单细胞测序和空间组学技术有助于识别不同脑区及不同病程阶段的衰老细胞及其分子特征，但转录变化本身不能作为判定细胞衰老的充分依据，仍需蛋白表达、组织定位和功能实验加以验证。在此基础上，还需进一步解决抗衰老药物能否进入中枢神经系统、能否准确作用于目标细胞以及长期用药是否安全等问题，并通过更大样本的随机对照研究评价其临床疗效。只有完成这些验证，才能判断细胞衰老是否适合作为 AD 及其他年龄相关神经退行性疾病的治疗靶点。

基金项目

2025 年宁德师范学院引进人才项目基金(2025Y05)。

参考文献

- [1] Zhang, X. and Pan, M. (2025) Changes and Forecast of the Disease Burden of Senile Dementias among Chinese Residents from 1992 to 2021. *Journal of Central South University. Medical Sciences*, **50**, 2071-2081.
- [2] GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators (2022) Estimation of the Global Prevalence of Dementia in 2019 and Forecasted Prevalence in 2050: An Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Public Health*, **7**, e105-e125.
- [3] Liu, Y., Tan, Y., Zhang, Z., Yi, M., Zhu, L. and Peng, W. (2024) The Interaction between Ageing and Alzheimer's Disease: Insights from the Hallmarks of Ageing. *Translational Neurodegeneration*, **13**, Article No. 7. <https://doi.org/10.1186/s40035-024-00397-x>
- [4] Karran, E. and De Strooper, B. (2022) The Amyloid Hypothesis in Alzheimer Disease: New Insights from New Therapeutics. *Nature Reviews Drug Discovery*, **21**, 306-318. <https://doi.org/10.1038/s41573-022-00391-w>
- [5] Gao, P., Yao, F., Pang, J., Yin, K. and Zhu, X. (2023) m6A Methylation in Cellular Senescence of Age-Associated Diseases. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, **55**, 1168-1183. <https://doi.org/10.3724/abbs.2023107>
- [6] Abbatecola, A.M., Giuliani, A., Biscetti, L., Scisciola, L., Battista, P., Barbieri, M., *et al.* (2024) Circulating Biomarkers of Inflammaging and Alzheimer's Disease to Track Age-Related Trajectories of Dementia: Can We Develop a Clinically Relevant Composite Combination? *Ageing Research Reviews*, **96**, Article ID: 102257. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102257>
- [7] Sun, R., Feng, J. and Wang, J. (2024) Underlying Mechanisms and Treatment of Cellular Senescence-Induced Biological Barrier Interruption and Related Diseases. *Ageing and Disease*, **15**, 612-639. <https://doi.org/10.14336/ad.2023.0621>
- [8] Bhatt, L.K. and Singh, S. (2024) Targeting Cellular Senescence: A Potential Therapeutic Approach for Alzheimer's Disease. *Current Molecular Pharmacology*, **17**, e2033282951. <https://doi.org/10.2174/1874467217666230601113430>
- [9] Rim, C., You, M., Nahm, M. and Kwon, M. (2024) Emerging Role of Senescent Microglia in Brain Aging-Related Neurodegenerative Diseases. *Translational Neurodegeneration*, **13**, Article No. 10. <https://doi.org/10.1186/s40035-024-00402-3>
- [10] 林洁双, 卓桂锋, 陈炜. 细胞衰老与小胶质细胞极化在阿尔茨海默病发病机制中的研究进展[J]. 中国医药导报, 2025, 22(31): 136-141.
- [11] 赵珺琦, 叶田园, 齐冬梅, 等. 细胞衰老在阿尔茨海默病发病机制及防治中的作用研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(9): 1235-1246.
- [12] Thapa, R., Bhat, A.A., Shahwan, M., Ali, H., PadmaPriya, G., Bansal, P., *et al.* (2024) Proteostasis Disruption and Senescence in Alzheimer's Disease Pathways to Neurodegeneration. *Brain Research*, **1845**, Article ID: 149202. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2024.149202>
- [13] Tangavelou, K. and Bhaskar, K. (2024) The Mechanistic Link between Tau-Driven Proteotoxic Stress and Cellular Senescence in Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article No. 12335. <https://doi.org/10.3390/ijms252212335>
- [14] Gaikwad, S., Senapati, S., Haque, M.A. and Kayed, R. (2024) Senescence, Brain Inflammation, and Oligomeric Tau Drive Cognitive Decline in Alzheimer's Disease: Evidence from Clinical and Preclinical Studies. *Alzheimer's & Dementia*, **20**, 709-727. <https://doi.org/10.1002/alz.13490>
- [15] Richardson, M. and Richardson, D.R. (2024) Pharmacological Targeting of Senescence with Senolytics as a New Therapeutic Strategy for Neurodegeneration. *Molecular Pharmacology*, **105**, 64-74. <https://doi.org/10.1124/molpharm.123.000803>
- [16] Millar, C.L., Iloputaife, I., Baldyga, K., Kuo, J., Tchkonja, T., Kirkland, J.L., *et al.* (2023) Rationale and Design of STAMINA: Senolytics to Alleviate Mobility Issues and Neurological Impairments in Aging, a Geroscience Feasibility Study. *Translational Medicine of Aging*, **7**, 109-117. <https://doi.org/10.1016/j.tma.2023.10.004>
- [17] Ogrodnik, M., Carlos Acosta, J., Adams, P.D., d'Adda di Fagagna, F., Baker, D.J., Bishop, C.L., *et al.* (2024) Guidelines for Minimal Information on Cellular Senescence Experimentation *in Vivo*. *Cell*, **187**, 4150-4175. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.05.059>
- [18] González-Gualda, E., Baker, A.G., Fruk, L. and Muñoz-Espín, D. (2021) A Guide to Assessing Cellular Senescence *in Vitro* and *in Vivo*. *The FEBS Journal*, **288**, 56-80. <https://doi.org/10.1111/febs.15570>
- [19] Hernandez-Segura, A., Nehme, J. and Demaria, M. (2018) Hallmarks of Cellular Senescence. *Trends in Cell Biology*,

- 28, 436-453. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2018.02.001>
- [20] Hudson, H.R., Correia-Melo, C. and Hewitt, G. (2025) Defining and Characterizing Neuronal Senescence, “Neurorescence”, as a Distinct Cellular State in the Ageing Brain. *The FEBS Journal*, **292**, 3430-3444.
- [21] Sun, L. and Chen, C. (2025) Senescence in Aging and Alzheimer’s Disease. *Aging and Disease*, Advance Online Publication.
- [22] Hughes, J.-W.B., Sandholm, A., Croll, D., Senchyna, F., Schneider, K., Butterfield, R., *et al.* (2026) DNA Damage Drives a Unique, Alzheimer’s Disease-Relevant Senescent State in Neurons. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC13060347/>
- [23] Some, A., Naskar, N., Thomas, D.M., Jeengar, M.K. and Nassar, A. (2026) Senescence as a Central Node in Alzheimer’s Disease: Molecular Triggers, Cellular Effectors, and RNA-Based Interventions. *Neurochemical Research*, **51**, Article No. 116. <https://doi.org/10.1007/s11064-026-04737-3>
- [24] Firdous, S.M., Chakraborty, S., Undale, V.R., Mallik, S. and Gouda, M. (2026) Interplay of Oxidative Stress and Neuroinflammation in Alzheimer’s: Insights into Age-Driven Pathogenesis. *Inflammopharmacology*, **34**, 2243-2263. <https://doi.org/10.1007/s10787-026-02169-7>
- [25] Alshaebi, F., Sciortino, A. and Kaye, R. (2025) The Role of Glial Cell Senescence in Alzheimer’s Disease. *Journal of Neurochemistry*, **169**, e70051. <https://doi.org/10.1111/jnc.70051>
- [26] Ristori, S., Bertoni, G., Bigi, A., Cecchi, C., Sollazzo, M., Iommarini, L., *et al.* (2025) Human Astrocytes from Healthy Individuals and Alzheimer’s Patients Respond Differently to A β 1-42 Oligomers, Triggering Distinct Paths of Reactivity and Senescence. *Mechanisms of Ageing and Development*, **228**, Article ID: 112116. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2025.112116>
- [27] Ma, J., Yang, B., Jiang, X., Wang, L., Wei, W., Cao, Y., *et al.* (2026) Microglial Senescence and Epigenetic Reprogramming in Alzheimer’s Disease: An Immunometabolic Perspective. *Experimental Gerontology*, **221**, Article ID: 113177. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2026.113177>
- [28] Li, Z., Wang, T., Du, S., Miao, Z., Zhao, Y., Tang, Y., *et al.* (2025) Tgm2-Catalyzed Covalent Cross-Linking of I κ B α Drives NF- κ B Nuclear Translocation to Promote SASP in Senescent Microglia. *Aging Cell*, **24**, e14463. <https://doi.org/10.1111/accel.14463>
- [29] Wei, L., Yang, X., Wang, J., Wang, Z., Wang, Q., Ding, Y., *et al.* (2023) H3K18 Lactylation of Senescent Microglia Potentiates Brain Aging and Alzheimer’s Disease through the NF- κ B Signaling Pathway. *Journal of Neuroinflammation*, **20**, Article No. 208. <https://doi.org/10.1186/s12974-023-02879-7>
- [30] Doshi, P.P., Desale, S.H., Khutale, A.A., Sabarathinam, S. and Suresh, S. (2026) Evaluating Senescence-Targeted Approaches in Alzheimer’s Disease: What We Know and What Lies Ahead. *Ageing Research Reviews*, **115**, Article ID: 103029. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2026.103029>
- [31] Hussong, S.A., Banh, A.Q., Van Skike, C.E., Dorigatti, A.O., Hernandez, S.F., Hart, M.J., *et al.* (2023) Soluble Pathogenic Tau Enters Brain Vascular Endothelial Cells and Drives Cellular Senescence and Brain Microvascular Dysfunction in a Mouse Model of Tauopathy. *Nature Communications*, **14**, Article No. 2367. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-37840-y>
- [32] Zhou, R., Lin, X., Liao, Z., Lin, J., Zheng, R., Ni, H., *et al.* (2026) Decoding Senescent Drivers in Alzheimer’s Disease: From Bench to Bedside. *Ageing Research Reviews*, **114**, Article ID: 102978. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2025.102978>
- [33] Zhang, Y., Jin, Z., Rao, R., Si, L., Zhang, Z., Ma, R., *et al.* (2026) Single-Nucleus Profiling Reveals a BBB Senescence Unit Driving AD Pathology in Human Brain. *Molecular Neurobiology*, **63**, Article No. 665. <https://doi.org/10.1007/s12035-026-05956-z>
- [34] Wang, Y., Kuca, K., You, L., Nepovimova, E., Heger, Z., Valko, M., *et al.* (2024) The Role of Cellular Senescence in Neurodegenerative Diseases. *Archives of Toxicology*, **98**, 2393-2408. <https://doi.org/10.1007/s00204-024-03768-5>
- [35] Riessland, M. and Orr, M.E. (2023) Translating the Biology of Aging into New Therapeutics for Alzheimer’s Disease: Senolytics. *The Journal of Prevention of Alzheimer’s Disease*, **10**, 633-646. <https://doi.org/10.14283/jpad.2023.104>
- [36] Yu, N., Pasha, M. and Chua, J.J.E. (2024) Redox Changes and Cellular Senescence in Alzheimer’s Disease. *Redox Biology*, **70**, Article ID: 103048. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2024.103048>
- [37] Singh, M., Ali, H., Renuka Jyothi, S., Kaur, I., Kumar, S., Sharma, N., *et al.* (2024) Tau Proteins and Senescent Cells: Targeting Aging Pathways in Alzheimer’s Disease. *Brain Research*, **1844**, Article ID: 149165. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2024.149165>
- [38] Karabag, D., Heneka, M.T. and Ising, C. (2024) The Putative Contribution of Cellular Senescence to Driving Tauopathies. *Trends in Immunology*, **45**, 837-848. <https://doi.org/10.1016/j.it.2024.08.006>
- [39] Hussain, M.S., Agrawal, N., Ilma, B., Nayak, P.P., Kaur, M., *et al.* (2025) Autophagy and Cellular Senescence in Alzheimer’s Disease: Key Drivers of Neurodegeneration. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **31**, e70503.

- <https://doi.org/10.1111/cns.70503>
- [40] Kuźniar, J., Kozubek, P., Czaja, M., Sitka, H., Kochman, U. and Leszek, J. (2025) Connections between Cellular Senescence and Alzheimer's Disease—A Narrative Review. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, Article No. 8638. <https://doi.org/10.3390/ijms26178638>
 - [41] Liu, Y., Hong, T., Lv, M., Guo, X., Zhang, P., Yan, A., *et al.* (2025) Delphinidin Attenuates Cognitive Deficits and Pathology of Alzheimer's Disease by Preventing Microglial Senescence via AMPK/SIRT1 Pathway. *Alzheimer's Research & Therapy*, **17**, Article No. 138. <https://doi.org/10.1186/s13195-025-01783-x>
 - [42] Zhang, P., Kishimoto, Y., Grammatikakis, I., Gottimukkala, K., Cutler, R.G., Zhang, S., *et al.* (2019) Senolytic Therapy Alleviates A β -Associated Oligodendrocyte Progenitor Cell Senescence and Cognitive Deficits in an Alzheimer's Disease Model. *Nature Neuroscience*, **22**, 719-728. <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0372-9>
 - [43] Bussian, T.J., Aziz, A., Meyer, C.F., Swenson, B.L., van Deursen, J.M. and Baker, D.J. (2018) Clearance of Senescent Glial Cells Prevents Tau-Dependent Pathology and Cognitive Decline. *Nature*, **562**, 578-582. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0543-y>
 - [44] Gonzales, M.M., Garbarino, V.R., Kautz, T.F., Palavicini, J.P., Lopez-Cruzan, M., Dehkordi, S.K., *et al.* (2023) Senolytic Therapy in Mild Alzheimer's Disease: A Phase 1 Feasibility Trial. *Nature Medicine*, **29**, 2481-2488. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02543-w>
 - [45] Niu, Q., Li, D., Zhang, J., Piao, Z., Xu, B., Xi, Y., *et al.* (2024) The New Perspective of Alzheimer's Disease Research: Mechanism and Therapeutic Strategy of Neuronal Senescence. *Ageing Research Reviews*, **102**, Article ID: 102593. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102593>
 - [46] Alum, E.U., Izah, S.C., Uti, D.E., Ugwu, O., Betiang, P., Basajja, M., *et al.* (2025) Targeting Cellular Senescence for Healthy Aging: Advances in Senolytics and Senomorphics. *Drug Design, Development and Therapy*, **19**, 8489-8522. <https://doi.org/10.2147/dddt.s543211>
 - [47] Cantero-Fortiz, Y., Butler, C., Montalbán, X. and Boada, M. (2026) Cellular Senescence in Brain Aging and Neurodegeneration: From Molecular Mechanisms to Translational Opportunities. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **20**, Article ID: 1805691. <https://doi.org/10.3389/fncel.2026.1805691>
 - [48] Twarowski, B. and Herbet, M. (2023) Inflammatory Processes in Alzheimer's Disease—Pathomechanism, Diagnosis and Treatment: A Review. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 6518. <https://doi.org/10.3390/ijms24076518>
 - [49] Antón-Fernández, A., Ruiz de Alegría, Á., Mariscal-Casero, A., Roldán-Lázaro, M., Peinado-Cauchola, R., Ávila, J., *et al.* (2025) Partial Reprogramming by Cyclical Overexpression of Yamanaka Factors Improves Pathological Phenotypes of Tauopathy Mouse Model of Human Alzheimer's Disease. *Progress in Neurobiology*, **247**, Article ID: 102743. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2025.102743>