

DNA 损伤-细胞衰老-损伤积累恶性循环的机制与影响



田琪琪¹, 张春梅², 童诗洁¹, 王梓璇¹, 陈 祎¹, 潘 云²

1. 大理大学基础医学院 (云南大理 671000)

2. 大理大学第一附属医院病理科 (云南大理 671013)

【摘要】 DNA 损伤-细胞衰老-损伤积累的恶性循环是个体衰老及年龄相关疾病发生发展的核心调控网络。DNA 损伤可通过激活 DNA 损伤应答 (DNA-damage response, DDR) 通路、诱导端粒功能丧失、启动衰老相关分泌表型 (senescence-associated secretory phenotype, SASP) 三大途径, 驱动细胞衰老进程。进入衰老状态的细胞可通过 SASP 因子介导的氧化应激增强、自身 DNA 损伤修复能力衰退及自噬功能缺陷, 进一步加剧 DNA 损伤的累积, 形成具有放大效应的闭环调控模式。该恶性循环不仅会直接导致机体各组织器官功能进行性衰退, 还能通过促进基因突变累积、诱导慢性炎症微环境形成及削弱机体免疫功能, 推动肿瘤、神经退行性疾病等各类疾病的病理进展。本文以 DNA 损伤为切入点, 探讨 DNA 损伤-细胞衰老-损伤积累的机制与影响。

【关键词】 DNA 损伤; 细胞衰老; DNA 损伤应答通路; 损伤积累; 衰老相关疾病; 机制

【中图分类号】 Q 255 **【文献标识码】** A

The mechanism and effect of the vicious cycle of DNA damage, cellular senescence and damage accumulation

TIAN Qiqi¹, ZHANG Chunmei², TONG Shijie¹, WANG Zixuan¹, CHEN Yi¹, PAN Yun²

1. School of Basic Medical Sciences, Dali University, Dali 671000, Yunnan Province, China

2. Department of Pathology, The First Affiliated Hospital of Dali University, Dali 671013, Yunnan Province, China

Corresponding author: ZHANG Chunmei, Email: zhangchunmeiemail@163.com

【Abstract】 The vicious cycle of DNA damage-cellular senescence-damage accumulation constitutes a core regulatory network for individual aging and the occurrence and development of age-related diseases. DNA damage can drive the cellular senescence process through three major pathways, thus activating the DNA-damage response (DDR) pathway, inducing telomere dysfunction and initiating senescence-associated secretory phenotype (SASP). Cells that enter the senescent state can further exacerbate DNA damage accumulation through enhanced oxidative stress mediated by SASP factors, as well as the decline in their own DNA damage repair capacity and autophagy dysfunction. This vicious cycle not only directly leads to the progressive decline of

DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202606036

基金项目: 云南省医学后备人才项目 (H2024020); 云南省科技厅基础研究面上项目 (202501AT070408、202401AT070073); 云南省科技厅基础研究联合专项 (202401BA070001-084)

通信作者: 张春梅, 博士, 副教授, Email: zhangchunmeiemail@163.com

the functions of various tissues and organs in the body, but also promotes the pathological progression of various diseases such as tumors and neurodegenerative disorders by promoting the accumulation of genetic mutations, inducing the formation of chronic inflammatory microenvironments and weakening the immune function of the body. This article takes DNA damage as the entry point to explore the mechanism and effect of DNA damage-cell senescence-damage accumulation.

【Keywords】DNA damage; Cellular senescence; DNA-damage response pathway; Damage accumulation; Senescence-related diseases; Mechanism

衰老是机体随时间推移出现的组织器官功能退行性改变,也是肿瘤、神经退行性疾病、心血管疾病等多种年龄相关疾病的重要危险因素。DNA 损伤作为细胞衰老的核心上游诱因,可通过多条信号通路驱动细胞进入衰老状态,而衰老细胞又会通过分泌表型、修复能力下降等方式进一步加剧 DNA 损伤累积,最终形成“DNA 损伤-细胞衰老-损伤积累”的病理性恶性循环。系统解析该循环的分子机制与病理效应,可为延缓机体衰老、防治衰老相关疾病提供理论依据与干预靶点。

1 DNA 损伤与衰老的联系

DNA 损伤是指 DNA 分子在细胞代谢过程中受到外界因素影响时,其结构和功能发生改变的现象^[1]。内源性因素如细胞代谢产物活性氧(reactive oxygen species, ROS)、细胞复制与修复错误等,外源性因素如紫外线、电离辐射、化学药物、病毒等都会引起 DNA 损伤,发生碱基损伤、单链断裂、双链断裂、DNA 链交联等^[2]。DNA 损伤会触发产生一系列复杂的应答反应来识别和修复损伤,即 DNA 损伤应答(DNA-damage response, DDR)^[1]。DDR 的核心流程包括损伤识别、信号传导与修复执行三个阶段。损伤发生后,识别序列启动,细胞依赖感受器蛋白探测和识别 DNA 损伤,启动修复。这些损伤信号在细胞内发生级联反应,产生激活分子,加强并扩散信号。信号经多条通路传递至效应器,进而启动修复程序,如 ATM-Chk2-p53 主要修复 DNA 双链断裂,ATR-Chk1-p53 主要修复单链断裂、复制叉停滞及紫外线损伤。若 DNA 损伤未被正确修复,就会发生基因突变、细胞死亡,甚至导致癌症和其他疾病的发生^[3]。端粒 DNA 损伤作为特殊类型的 DNA 损伤,其缩短或氧化损伤可直接触发细胞衰老程序^[4]。细胞分裂过程中,染色体末端的端

粒会不断缩短,当其长度耗尽时,端粒的保护作用消失,细胞随之停止分裂或发生异常凋亡。

衰老是机体正常的生理过程,表现为机体细胞和系统的功能减退。免疫衰老是衰老个体中常见的一种生物现象,是随年龄增长而出现的免疫功能失调且受基因的严格调控,主要特征为细胞介导的免疫功能下降和免疫应答减少,导致感染、自身免疫疾病和肿瘤的发病风险增加,从而丧失对炎症和组织损伤发生发展的控制。衰老的机制包括端粒缩短、氧化应激损伤、细胞衰老、表观遗传改变、代谢紊乱^[5]。其中细胞衰老作为连接上游损伤刺激与下游机体衰老表型的核心枢纽,既是 DNA 损伤等内源与外源性刺激信号的重要应答产物,也是损伤持续累积的关键诱因。端粒缩短作为特异性 DNA 损伤形式,通过诱导 DNA 双链断裂激活 DDR 通路,进而诱导 p53-p21-Rb 轴促进衰老^[4]。氧化应激则通过过量的 ROS 介导碱基氧化、肽键断裂等多种 DNA 损伤,持续激活衰老信号,并形成氧化损伤-细胞衰老的正反馈循环^[2]。表观遗传改变可通过抑制 DNA 损伤修复相关基因(如 *BRCA1*、*BRCA2*、*PARP1*)的表达加剧损伤累积与衰老进程。代谢紊乱则通过诱导线粒体功能障碍、加剧氧化应激与能量供应不足,上调 DNA 损伤与细胞衰老^[6]。上述机制诱发的衰老细胞若无法及时清除,则会通过衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP)进一步诱导其他细胞损伤,最终推动 DNA 损伤与衰老细胞在组织和机体层面不可逆累积,形成“DNA 损伤-细胞衰老-损伤积累”的恶性循环,共同介导机体衰老的发生发展^[7],见图 1。DNA 损伤刺激下, DNA 修复、细胞凋亡与细胞衰老存在既相互竞争又功能互补的关系。当 DNA 损伤程度较轻且具备修复条件时,细胞优先激活 DNA 修复系统,损伤修复完成后 DDR 信号随即终止,细胞恢复正常增殖状态,避免进入衰老或凋

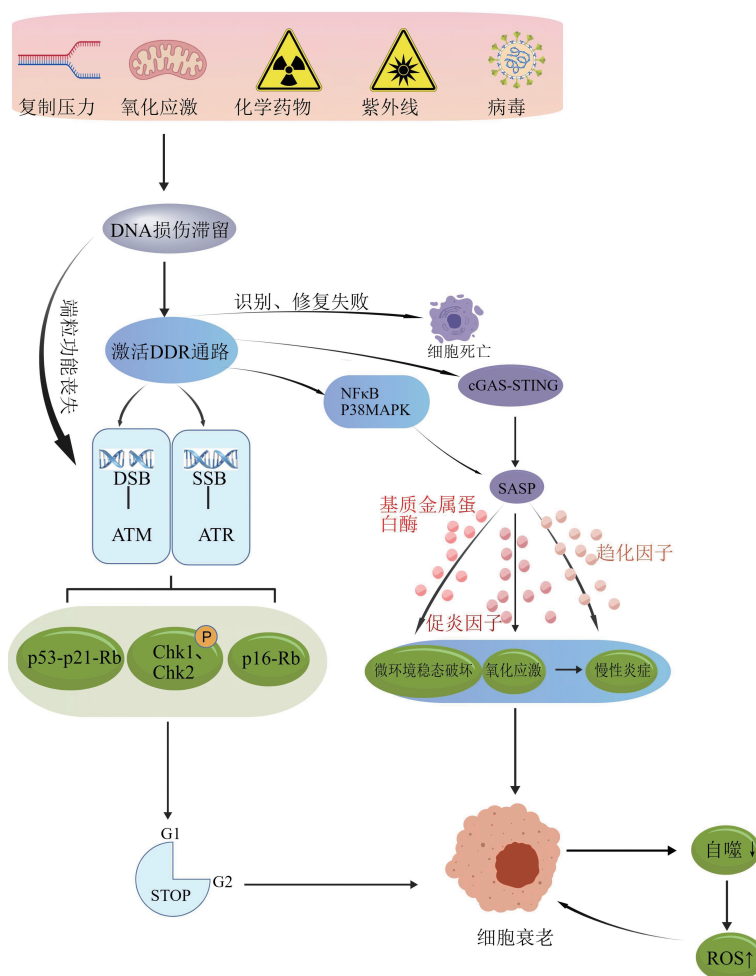


图1 DNA损伤-细胞衰老-损伤积累的恶性循环通路

Figure 1. The vicious cycle pathway of DNA damage–cellular senescence–damage accumulation

注：DDR，DNA–damage response，DNA 损伤应答；DSB，double–strand break，DNA 双链断裂；SSB，single–strand break，DNA 单链断裂；SASP，senescence–associated secretory phenotype，衰老相关分泌表型；ROS，reactive oxygen species，活性氧。

亡程序。若DNA损伤难以被彻底修复，细胞将依据损伤程度进行不同选择，中等程度的不可修复DNA损伤更易诱导细胞衰老，损伤过重时则诱导细胞凋亡。p53的激活强度与持续时间是调控该环节的重要分子开关，低至中等水平的p53活化主要下游激活p21，介导细胞衰老表型。高强度且持续性的p53激活可上调PUMA、NOXA等促凋亡靶基因，诱导细胞凋亡。SRC、PKC等信号分子可重编辑DDR下游输出，在相同DNA损伤背景下改变细胞发生发展进程，促使细胞优先走向衰老而非凋亡。衰老与凋亡并非完全互斥，二者可有时序性发生，衰老细胞所分泌的SASP因子亦能诱导周围细胞凋亡，体现二者在组织层面的互补效应^[8]。机体免疫细胞自身发生衰老（免疫衰老）时，NK细胞杀伤活性、巨噬细胞对衰老细胞的吞噬清除能力显著下降，会直接造成机体

清除衰老细胞的固有监视功能受损，是体内衰老细胞不断蓄积的重要原因。衰老细胞分泌的SASP异质性组分进一步加剧免疫细胞的功能缺陷，SASP中的促炎、抑制性细胞因子能够诱导NK细胞、T细胞功能耗竭，反过来削弱免疫细胞对衰老细胞的识别与清除效率。免疫清除发生障碍后，滞留于组织的衰老细胞持续分泌SASP，持续加重局部慢性炎症，进一步推动免疫细胞衰老与功能减退^[9]。

2 DNA损伤驱动细胞衰老的分子机制

2.1 DDR通路持续性激活

细胞通过高度保守的DDR系统识别并修复各类DNA损伤。该系统核心流程可分为损伤识别、信号传导与修复执行三个阶段，DNA损伤发生后，损伤识别蛋白（如ATM、ATR、DNA-PK）

率先识别并结合损伤位点并进行活化,其中 ATM 主要识别 DNA 双链断裂,ATR 则主要识别 DNA 单链断裂与复制压力^[10]。在信号传导阶段,ATM/ATR 通过磷酸化激活下游效应分子 Chk1、Chk2 等,启动细胞周期检查点,使细胞周期暂时停滞,为 DNA 修复提供时间^[4]。

DNA 修复途径具有高度特异性,双链断裂主要通过同源重组(homologous recombination, HR)这一依赖同源模板的高保真修复方式,以及不依赖同源模板的快速修复方式非同源末端连接(non-homologous end joining, NHEJ)进行修复;碱基损伤与单链断裂主要由碱基切除修复(base-excision repair, BER)来完成修复;嘧啶二聚体等 DNA 交联损伤通过核苷酸切除修复(nucleotide excision repair, NER)清除;碱基错配则由错配修复(mismatch repair, MMR)系统进行校正^[10]。p53-p21-Rb 通路是其中最关键的调控网络^[11]。DDR 激活后,ATM/ATR 磷酸化并稳定 p53,进而促进其下游靶基因 *p21* 的转录表达;*p21* 通过抑制 cyclin-CDK 复合物活性,阻止 Rb 蛋白磷酸化,抑制 E2F 转录因子活性,使细胞周期阻滞在 G₁ 期^[11-12]。同时, DNA 损伤可诱导 p16INK4a 表达,直接抑制 CDK4/6-cyclinD 复合物,同样可通过抑制 Rb 磷酸化实现细胞周期永久停滞,最终使细胞进入衰老状态^[4]。DDR 可造成细胞修复能力下降, DNA 损伤引发的突变在传代过程中不断累积,进而导致基因组稳定性丧失,诱发原癌基因扩增与抑癌基因失活,最终显著增加细胞癌变概率^[13]。例如小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)中普遍存在 *p53* 与 *RBI* 双基因失活,导致 G₁/S 细胞周期检查点功能缺陷,使细胞无法在 G₁ 期有效启动 DNA 损伤识别与修复过程,因此只能高度依赖 S 期及 G₂/M 期检查点和完整的 DDR 通路来完成 DNA 修复,进而维持基因组稳定性并保障细胞存活^[14]。DDR 系统功能异常会直接引发细胞周期调控紊乱,导致细胞无法正常阻滞周期以完成损伤修复,未修复的 DNA 损伤持续累积,将造成基因组高度不稳定,最终诱发原癌基因激活与抑癌基因失活,推动 SCLC 的发生^[15]。Fumagalli 等认为,稳定衰老细胞需要持续性 DDR 激活,其使用人成纤维细胞复制性衰老模型,发现已完全建立好的稳定衰老细胞并非仅在衰老启动阶段短暂激活

DDR,而是持续存在 DDR 活化灶(γ H2AX、p-ATM 阳性损伤灶)^[16]。瞬时 DNA 损伤修复完成后 DDR 信号就会消退。但在稳定衰老细胞中,即便大部分 DNA 双链断裂已修复,依然保留持续 DDR 信号。这种持续 DDR 信号是维持衰老细胞周期阻滞及衰老表型所必需的。若抑制 DDR 通路,衰老的周期阻滞状态会被部分解除。

2.2 端粒损伤与细胞衰老

端粒是位于染色体末端的 DNA-蛋白质复合结构,其长度与完整性决定着细胞分裂潜能。DNA 损伤可直接引发端粒结构与功能异常,主要表现为端粒缩短和氧化损伤^[2]。在正常细胞分裂过程中,受末端复制的影响,端粒会随分裂次数增加而逐渐缩短,当长度缩短至临界值时,端粒的保护结构发生脱帽,被 DDR 系统识别为 DNA 双链断裂,进而激活 p53-p21 与 p16-Rb 信号通路,诱导细胞进入衰老^[17]。氧化应激产生的 ROS 可直接攻击端粒 DNA,加剧端粒缩短和功能丧失,使细胞在未达到分裂极限前便提前衰老,这一过程被称为应激性衰老^[18]。衰老 T 细胞存在明显的端粒长度缩短与端粒酶活性下降,这也是免疫衰老的重要分子特征之一。

端粒损伤通过激活 DDR 通路持续抑制淋巴细胞的增殖能力,最终造成免疫细胞功能衰退,是免疫衰老发生发展的重要诱因之一^[19]。Schmiester 等认为,端粒损伤结构发生改变会导致基因组发生突变,并引起肿瘤易感性升高,端粒结构与功能的稳定可以抑制肿瘤的发生发展,如乳腺癌、前列腺癌等^[20]。

2.3 衰老相关分泌表型的启动

多数细胞在衰老时会形成两类不同的 SASP,一类以促炎、促凋亡、促纤维化因子为主,这些因子可通过旁分泌、内分泌的方式诱导周边及远端正常细胞发生衰老,持续累积则会造成全身多组织损伤;另一类以生长、组织修复相关因子为主,细胞凋亡、组织破坏、纤维化效应较弱。一般情况下两类 SASP 相互配合,调控胚胎发育、机体生长、创口修复等过程。在机体受到感染、创伤时能激活免疫反应。胎盘衰老细胞 SASP 可调控分娩进程。促炎型 SASP 能通过激活免疫细胞来清除自身衰老细胞。生理状态下,免疫细胞可在数天至数周内清除衰老细胞,但当衰老细胞数量超出临界值,促炎衰老细胞会加速全身性

继发衰老的速度,使其远超免疫清除能力,最终衰老细胞不断蓄积,从而产生各类病变危害机体^[21]。DNA 损伤是启动 SASP 的重要上游信号,可通过 DDR 通路激活 NF- κ B、p38-MAPK 等关键转录因子,调控 SASP 相关因子的表达与分泌,主要包括促炎细胞因子(IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、TNF- α)、趋化因子(IL-8、CXCL-1)、基质金属蛋白酶(MMP1、MMP9)及生长因子(VEGF、TGF- β)等^[22-23]。SASP 的调控涉及多条信号通路与多层分子机制。DNA 双链断裂可激活 ATM/Chk2 信号,并形成持续性损伤灶,是启动与维持 SASP 的关键。p38MAPK 不依赖 DDR 独立调控 SASP,是重要的应激传导枢纽。NF- κ B 与 C/EBP β 作为核心转录因子,直接驱动 IL-6、IL-8 等 SASP 因子表达^[24]; GATA 结合蛋白 4 (GATA binding protein 4, GATA4) 在正常情况下被自噬降解,衰老时经 ATM 稳定并激活 NF- κ B,促进 SASP 上调^[25]。SIRT1 介导表观遗传抑制, mTOR 通过调控 mRNA 稳定性参与转录后调节,共同完善 SASP 的表达调控^[26]。SASP 的作用具有双重性:适度的 SASP 因子能够募集免疫细胞,清除衰老细胞与受损细胞,发挥稳态维持的作用;而持续性的 SASP 分泌则会形成慢性炎症微环境,进一步加剧细胞与组织损伤累积,加重细胞衰老状态并加速组织功能衰退,最终促进机体衰老进程及多种衰老相关疾病的发生发展,成为推动衰老进程的重要驱动力^[22]。cGAS-STING 通路作为 DDR 系统的重要分支,其激活同样可促进 SASP 因子的分泌,参与衰老相关信号调控^[27]。刘静等认为, SASP 是慢性阻塞性肺疾病肺细胞衰老与疾病进展的关键介导因子,氧化应激、端粒缩短及线粒体功能障碍可诱导肺细胞衰老并触发 SASP,释放 IL-6、CXCL8 等促炎介质,加剧气道炎症与肺泡损伤; SASP 通过旁分泌形成炎症-衰老恶性循环,并经循环扩散衰老信号,驱动慢性阻塞性肺疾病和全身并发症的发生发展^[28]。SASP 具有高度异质性,不同诱导方式产生的衰老细胞呈现显著差异化的 SASP 组成特征。DNA 损伤诱导衰老主要依赖持续性 DDR 信号激活 NF- κ B 通路,高表达 IL-6、IL-8 等经典促炎因子,形成炎症型 SASP。癌基因诱导衰老具有明显时序异质性,衰老早期以 TGF- β 、基质重塑蛋白为主,偏向于组织修复表型,随着衰老进程和 DDR 信号持

续激活,逐渐转变为 NF- κ B 介导的促炎 SASP。线粒体功能异常诱导的衰老则几乎不分泌经典炎症因子,主要输出 TGF- β 等基质相关因子,形成非炎症型特殊 SASP。SASP 异质性的形成受多重因素调控,包括衰老诱导应激类型、细胞谱系差异以及衰老发展时程。在分子机制层面,持续性 DDR 信号的强度与持续时间是决定 SASP 激活程度与组分类型的重要上游因素; NF- κ B-C/EBP β 、GATA4、mTOR、Notch 信号通路及 cGAS-STING 系统共同构成调控网络,结合染色质表观重塑,共同塑造不同衰老状态下特异性的 SASP 分泌特征^[29]。见图 1。

2.4 组织微环境下细胞衰老的功能异质性

不同组织在 DDR、衰老程序启动、依赖 SASP 实现细胞间通讯的全过程中存在显著异质性,衰老最终呈现出组织保护或病理损伤的不同效应,该差异由组织细胞类型、DNA 损伤刺激类型、损伤急慢性时长、原发/继发性衰老共同调控。各组织统一遵循“DNA 损伤应答-启动衰老-SASP 细胞通讯”调控轴,但通路激活强度、SASP 分泌物、细胞间通讯模式(旁分泌 SASP/Notch 接触信号)存在组织特异性,短暂、可修复的 DNA 损伤诱导一过性衰老, SASP 介导组织修复、维持稳态。长期未修复的 DNA 损伤会造成衰老细胞持续增多, SASP 大量释放促炎、促纤维化介质,加重组织退行性病变。同时,组织内原发性衰老细胞(直接遭受 DNA 损伤)与继发性衰老细胞(接收 SASP 损伤信号)转录组、分泌组特征完全分离,进一步放大组织衰老的功能异质性。在皮肤组织中,癌基因在诱导黑色素细胞 DNA 损伤后衰老表型存在差异: RAS 突变会引发复制应激,使细胞膨大液泡化; BRAF 突变主要诱导大量衰老相关异染色质灶形成。衰老黑色素细胞通过 SASP 旁分泌诱导表皮继发衰老,削弱皮肤再生能力,从而促进老化。创面修复时,短暂的 DNA 损伤会激活成纤维细胞、内皮细胞衰老,分泌 VEGF、PDGF-AA 等修复型 SASP,促进胶原沉积与血管新生。CCN1、Notch 通路可协同平衡纤维化程度。长期 SASP 刺激则会破坏角质干细胞干性,抑制组织再生。在肾脏组织中,肾小管上皮细胞对 DNA 损伤敏感,慢性损伤持续激活 p16/p21 通路,衰老细胞分泌促纤维化 SASP,

造成肾小管萎缩、肾纤维化。在胰腺胰岛组织中,胰岛 β 细胞存在两套DNA损伤-衰老应答模式:生理状态下端粒损伤等轻度损伤激活p16, SASP可以改善糖代谢、提升胰岛素分泌;而胰岛素抵抗会引发持续性代谢DNA损伤,诱发代偿性衰老,促炎SASP大量释放,抑制胰岛素分泌,促进2型糖尿病的发生发展。胰岛内 β 细胞衰老程度、分子表达不均,存在单细胞异质性。清除重度DNA损伤的衰老 β 细胞可预防1型糖尿病。在肝肺组织中,肝星状细胞的衰老效应由损伤时长决定,急性损伤下瞬时DNA损伤诱导衰老, SASP以基质降解、免疫趋化因子为主,限制纤维化;而慢性DNA损伤持续累积,衰老细胞难以清除,促纤维化SASP大量分泌,最终诱发肝硬化。肺部成纤维细胞持续DNA损伤后,分泌促纤维化白三烯,经SASP旁分泌诱导间质细胞继发衰老,持续加重特发性肺纤维化^[30]。

3 衰老细胞加剧DNA损伤进一步积累的恶性循环机制

3.1 SASP的促损伤效应

衰老细胞分泌的SASP因子是加速细胞内DNA损伤积累的核心介导因子,其调控作用主要通过三个层面协同实现。SASP中富含的促炎细胞因子(如IL-6、TNF- α)可激活周围细胞的氧化应激通路,显著促进ROS的生成,过量ROS作为强氧化分子,可直接攻击细胞内DNA,引发碱基修饰、DNA链断裂等损伤,其中对线粒体DNA的损伤尤为显著,进一步加剧细胞的能量代谢紊乱与损伤累积^[2,31]。SASP中的基质金属蛋白酶可特异性降解细胞外基质(extracellular matrix, ECM)成分,破坏组织微环境的稳态平衡,导致细胞黏附功能异常、细胞间信号传导紊乱,从而间接减弱细胞自身的DNA损伤修复能力,使损伤无法及时清除而持续累积^[7,22]。SASP分泌的外泌体可包裹核酸、蛋白质等生物活性分子,作为衰老信号载体传递至邻近的年轻细胞,诱导年轻细胞发生DNA损伤,并启动其内在衰老程序,造成衰老表型在组织内扩散蔓延,最终扩大损伤范围,维持并加速衰老的恶性循环。

3.2 衰老细胞修复能力衰退

衰老细胞自身DNA损伤修复能力的显著衰退,加剧损伤蓄积。DDR通路的核心蛋白(如

ATM、ATR、p53),其表达量与活性随细胞衰老程度下调,导致损伤识别的准确度与信号传导效率降低,无法及时启动损伤修复程序^[10];染色体末端的端粒保护机制逐渐弱化,端粒酶活性降低且端粒结合蛋白表达减少,不仅提高了端粒对DNA损伤的敏感性,还导致端粒受损后难以实现有效修复;衰老细胞的DNA修复途径存在选择性缺陷,高精度的同源重组修复效率显著下降,细胞更多依赖低保真度的非同源末端连接方式进行修复,导致修复过程中基因突变持续累积,最终形成“损伤-修复缺陷-更多损伤”的恶性循环,加速细胞衰老进程^[1,10]。例如,肠道屏障完整性与DNA损伤、细胞衰老之间存在密切的双向调控环路。在高脂高胆固醇饮食诱导的代谢应激状态下,肠道NSD2异常上调,通过催化H3K36me2直接转录激活Ern1,进而持续活化JNK信号通路,导致肠道紧密连接蛋白(ZO-1、CLDN1)表达下降、肠道通透性增加,最终引发肠屏障损伤。活化的JNK通路可显著促进ROS累积与氧化应激,直接诱发DNA损伤并抑制损伤修复,同时JNK过度激活与肠屏障破坏引发的慢性低度炎症,会进一步启动p53/p21、p16等经典衰老通路,加速肠上皮细胞衰老,削弱肠道上皮再生与屏障修复能力。而衰老细胞释放的炎症因子(SASP)与肠漏引发的系统性炎症,又会反过来加剧NSD2上调、内质网应激与JNK活化,形成“肠屏障损伤-DNA损伤-细胞衰老”的恶性循环,最终推动非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)的发生发展^[32]。

3.3 细胞自噬功能下降

自噬作为细胞清除受损细胞器及异常分子的重要稳态调控机制,其功能随细胞衰老呈显著下降趋势。正常生理状态下,自噬可特异性清除损伤线粒体及碎片化的DNA,从而减少ROS生成,降低损伤DNA的蓄积水平,维持细胞内环境稳定;而在衰老细胞中,自噬相关基因(如Atg7)的表达水平显著下调,自噬溶酶体的降解功能发生损伤,导致损伤线粒体与损伤DNA无法被有效清除^[2,33]。未被清除的损伤线粒体进一步加剧ROS生成,形成“氧化应激-自噬缺陷-损伤积累”的恶性循环。此外,在正常状态下,自噬通过p62介导的选择性降解清除GATA4,从而抑制NF- κ B活化,维持SASP低水平表达。而衰老或

DNA 损伤时, GATA4 逃避自噬的降解并持续激活下游炎症通路, 促进 SASP 上调。在化疗等应激条件下, 自噬可增强衰老细胞的存活能力, 并进一步促进 SASP 分泌, 放大旁分泌效应。综上, 自噬既可通过降解 GATA4 负向调控 SASP, 又可在应激状态下正向支持 SASP 表达, 构成 SASP 调控网络中重要的反馈环节^[26]。

3.4 恶性循环的生理效应

DNA 损伤-细胞衰老-损伤积累的恶性循环可直接加速组织器官的老化进程。衰老细胞在组织内大量蓄积, 通过持续分泌 SASP 因子破坏组织微环境稳态, 诱导周围更多正常细胞发生 DNA 损伤并启动衰老程序。随着组织内功能正常细胞比例下降、衰老细胞占比升高, 组织自身的再生能力与损伤修复能力会显著降低, 最终导致组织器官功能衰退。该恶性循环可显著增加机体患衰老相关疾病的风险。长期 DNA 损伤蓄积易诱发基因突变, 加快免疫衰老所致的免疫监视功能减退, 共同推动肿瘤的发生发展^[3]。王羽馨等进一步指出, DDR 通路是衰老介导肿瘤演进的重要环节, 衰老进程引发端粒缩短并激活 DDR 与 p53 信号轴, 正常生理状态下可通过诱导细胞衰老抑制恶性转化^[34]。而肿瘤细胞能够逃逸该调控, 并借助端粒功能异常带来的基因组不稳定性完成恶性增殖^[10]。氧化应激与慢性炎症反应的持续激活则会加速神经退行性疾病, 如阿尔茨海默病、心血管疾病等衰老相关疾病的病理进展^[7, 35]。

4 DNA 损伤-细胞衰老恶性循环的生理病理影响

4.1 生理层面

在生理衰老进程中, DNA 损伤-细胞衰老的恶性循环贯穿于全身各类组织器官, 且呈现出组织特异性的衰老表型。在皮肤组织中, 衰老细胞的异常蓄积会抑制胶原蛋白合成, 促进 ECM 降解, 最终表现为皮肤松弛、皱纹形成、弹性下降等典型衰老特征^[36]; 在免疫系统中, T 细胞、B 细胞、NK 细胞等核心免疫细胞会发生 DNA 损伤与衰老, 导致免疫细胞增殖能力下降、功能异常, 具体表现为机体抗感染能力减弱、对疫苗的应答效率降低, 难以有效清除异常细胞^[37]; 在心血管系统中, 血管内皮细胞的 DNA 损伤积累与衰老会导致血管弹性减退、血管壁炎性浸润增加,

促进脂质沉积与斑块形成, 加速动脉粥样硬化的发生发展^[35]; 在造血系统中, 造血干细胞的衰老会直接导致造血功能衰退, 无法正常生成各类成熟血细胞, 引发贫血、机体免疫力低下等一系列衰老相关表型。

4.2 病理层面

肿瘤的发生与 DNA 损伤-细胞衰老恶性循环存在紧密关联, DNA 损伤的长期累积会诱发原癌基因异常激活及抑癌基因突变, 为肿瘤发生奠定分子基础^[11]。例如, SCLC 中最典型的分子特征为抑癌基因 *P53* 与 *RBI* 共同失活, 同时常伴随癌基因 *MYC* 扩增或过表达, 这些异常共同导致细胞周期调控紊乱、基因组不稳定及恶性增殖, 是 SCLC 发生发展与治疗靶点选择的重要分子基础^[15]。免疫细胞的衰老导致机体免疫监视功能下降, 使突变后的肿瘤细胞得以逃避免疫清除, 实现免疫逃逸^[37]。SASP 因子营造的慢性炎症微环境可进一步促进肿瘤细胞的增殖、侵袭与远处转移, 加速肿瘤的进展。在神经退行性疾病中, 氧化应激引发的 DNA 损伤会在神经元内持续蓄积, 结合衰老细胞分泌的炎症因子引发慢性炎症反应, 共同诱导神经元发生凋亡与功能丧失, 这也是阿尔茨海默病、帕金森病等神经退行性疾病的重要发病机制之一^[38]。在心血管疾病中, 血管平滑肌细胞与血管内皮细胞持续处于 DNA 损伤-细胞衰老的恶性循环中, 会导致血管壁增厚、脂质沉积及动脉粥样硬化斑块形成, 长期发展将引发冠心病、高血压等常见心血管疾病^[35]。在肠屏障黏膜损伤与炎症性肠病中, 肠道屏障完整性与 DNA 损伤、细胞衰老之间存在紧密的双向调控环路, DNA 损伤累积与细胞衰老是介导肠屏障功能破坏, 也是驱动 NASH 进展的重要分子环节。在高脂高胆固醇饮食介导的条件下, 肠道 NSD2 表达异常升高, 通过催化组蛋白 H3K36me2 修饰直接转录激活 *Em1*, 持续激活 JNK 信号轴。JNK 通路活化会下调肠道紧密连接蛋白 ZO-1、CLDN1 的表达, 破坏肠道上皮细胞间连接结构, 提高肠道通透性, 造成肠屏障损伤; 另外, 过度激活的 JNK 信号会诱导大量 ROS 的生成, 诱发氧化应激, 直接造成基因组 DNA 损伤, 同时抑制 DNA 损伤修复程序, 加剧 DNA 损伤在肠上皮细胞内的蓄积^[32]。持续累积的 DNA 损伤会进一步触发 p53/p21、p16INK4a 等衰老信号通路, 诱导肠上

皮细胞发生细胞周期阻滞,驱动细胞衰老表型建立;同时肠屏障受损诱发的慢性低度炎症会协同放大该衰老应答,进一步抑制肠上皮干细胞增殖与上皮再生,削弱受损肠屏障的自我修复。衰老的肠上皮细胞分泌大量 SASP 炎症介质,叠加肠漏所诱发的全身炎症反应,又会反向促进肠道 NSD2 过表达,加重内质网应激与 JNK 通路过度活化,进一步放大氧化应激与 DNA 损伤负荷,由此构建起“肠屏障损伤-DNA 损伤蓄积-肠上皮细胞衰老”的恶性级联环路,持续推动 NASH 的发生发展^[32]。

5 总结与展望

DNA 损伤-细胞衰老-损伤积累的恶性循环是个体衰老及年龄相关疾病的重要驱动机制。目前相关研究虽已明确了其核心调控通路与病理关联,但仍存在局限性。不同组织来源、不同诱导因素引发的衰老细胞,其 SASP 组成、DNA 损伤修复能力及促损伤效应差异明显,该差异对机体损伤累积的特异性调控机制尚未阐明;目前体内 DNA 损伤-细胞衰老-损伤积累动态调控研究较少,缺乏实时追踪该恶性循环的高效技术,难以实现活体水平精准定位;SASP 因子兼具双重作用,单一靶点干预临床效果有限,仍需探索精准调控其组成与表达强度的策略。

未来研究可聚焦以下几方面:一是构建“衰老细胞清除+DNA 损伤修复+抗氧化+SASP 抑制”四维多靶点协同给药方案,破解单一药物干预局限性;二是针对肿瘤、神经退行性疾病开展器官特异性临床试验,平衡 SASP 双重效应,优化个体给药方案;三是系统解析健康生活方式调控 DNA 损伤修复-循环 SASP 清除的分子通路,搭建“药物干预+生活方式”一体化慢性病防控策略。

参考文献

- 王德贵. DNA 损伤与肿瘤免疫抑制治疗研究进展[J]. 兰州大学学报(医学版), 2021, 47(6): 10-16. [Wang DG. Advances in DNA damage-related tumor immunotherapy[J]. Journal of Lanzhou University (Medical Sciences), 2021, 47(6): 10-16.] DOI: 10.13885/j.issn.1000-2812.2021.06.002.
- 周建敏, 刘鑫玉, 刘远莉, 等. ROS 在肿瘤细胞中的调控作用及相关的抗肿瘤策略[J]. 生命的化学, 2022, 42(12): 2214-2221. [Zhou JM, Liu XY, Liu YL, et al. Regulation of ROS in tumor cells and related anti-tumor strategies[J]. Chemistry of Life, 2022, 42(12): 2214-2221.] DOI: 10.13488/j.smhx.20220686.
- 余良, 宋瑞鹏, 孟凡征, 等. DNA 损伤修复在肝细胞癌发生发展及治疗过程中的作用[J]. 医学综述, 2019, 25(10): 1926-1930, 1935. [Yu L, Song RP, Meng FZ, et al. Role of DNA damage repair in development and treatment of hepatocellular carcinoma[J]. Medical Recapitulate, 2019, 25(10): 1926-1930, 1935.] DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2019.10.011.
- 朱鑫鑫, 许艳, 肖建辉. DNA 损伤检验点及其在干细胞衰老过程中的调控作用[J]. 遵义医科大学学报, 2023, 46(4): 424-430. [Zhu XX, Xu Y, Xiao JH. DNA Damage checkpoint and its regulatory role in stem cell senescence[J]. Journal of Zunyi Medical University, 2023, 46(4): 424-430.] DOI: 10.14169/j.cnki.zunyixuebao.2023.0059.
- 李忠, 白宗科, 张丽伟, 等. 免疫衰老及其相关疾病的防治[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2020, 27(4): 341-350. [Li Z, Bai ZK, Zhang LW, et al. Prevention and treatment of immunosenescence and its related diseases[J]. Chinese Journal of Cancer Biotherapy, 2020, 27(4): 341-350.] DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.04.001.
- 龙俊睿, 曹小玲, 吴文贤. 线粒体功能障碍在阿尔茨海默病中的研究进展[J]. 新医学, 2026, 57(3): 299-305. [Long JR, Cao XL, Wu WX. Research progress on mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease[J]. Journal of New Medicine, 2026, 57(3): 299-305.] DOI: 10.12464/j.issn.0253-9802.2025-0560.
- 罗丹, 成娜娜, 徐锡浩, 等. 衰老相关分泌表型在冠状动脉粥样硬化患者血清中的表达及与血管狭窄的关系[J]. 中国实验诊断学, 2025, 29(1): 19-23. [Luo D, Cheng NN, Xu XH, et al. Expression of aging related secretory phenotype in serum of patients with coronary atherosclerosis and its relationship with vascular stenosis[J]. Chinese Journal of Laboratory Diagnosis, 2025, 29(1): 19-23.] DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2025.01.005.
- Childs BG, Baker DJ, Kirkland JL, et al. Senescence and apoptosis: dueling or complementary cell fates? [J]. EMBO Rep, 2014, 15(11): 1139-1153. DOI: 10.15252/embr.201439245.
- Tizazu AM, Tessema EA, Cexus ON. Targeting immunosenescence promotes clearance of senescent cells[J]. Immun Ageing, 2025, 22(1): 35. DOI: 10.1186/s12979-025-00518-8.
- 李昀辉, 李磊, 王新舒, 等. DNA 损伤应答通路在肿瘤发生和治疗中作用的研究进展[J]. 中国细胞生物学学报, 2022, 44(4): 712-722. [Li YH, Li L, Wang XS, et al. Research progress on the role of DNA damage response pathway in tumorigenesis and treatment[J]. Chinese Journal of Cell Biology, 2022, 44(4): 712-722.] DOI: 10.11844/cjcb.2022.04.0018.
- 尚文涛, 王敏娜. p53 基因在癌症发展过程中作用的研究[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(20): 34-35. [Shang WT, Wang MN. Study on the role of p53 gene in cancer progression[J]. World Latest Medicine Information, 2018, 18(20): 34-35.] DOI: 10.19613/j.cnki.1671-3141.2018.20.015.
- Yousefzadeh M, Henpita C, Vyas R, et al. DNA damage-how and why we age? [J]. Elife, 2021, 10: e62852. DOI: 10.7554/elife.62852.
- 张涵威, 孟祥宁. 肿瘤缺氧微环境对 DNA 损伤应答过程的影响[J]. 国际遗传学杂志, 2020, 43(2): 99-105. [Zhang HW, Meng XN. The effect of hypoxi microenvironment of tumor on DNA damage

- responses[J]. *International Journal of Genetics*, 2020, 43(2): 99–105.] DOI: [10.3760/cma.j.cn231536-20200110-00002](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn231536-20200110-00002).
- 14 Papavassiliou KA, Sofianidi AA, Gogou VA, et al. P53 and Rb aberrations in small cell lung cancer (SCLC): from molecular mechanisms to therapeutic modulation[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(5): 2479. DOI: [10.3390/ijms25052479](https://doi.org/10.3390/ijms25052479).
 - 15 赵松韵, 万志杰, 曹曦元, 等. 靶向 DNA 损伤应答在小细胞肺癌中的作用研究进展[J]. *解放军医学杂志*, 2022, 47(8): 838–844. [Zhao SY, Wan ZJ, Cao XY, et al. Research advances of targeting DNA damage response in small cell lung cancer[J]. *Medical Journal of Chinese People's Liberation Army*, 2022, 47(8): 838–844.] DOI: [10.11855/j.issn.0577-7402.2022.08.0838](https://doi.org/10.11855/j.issn.0577-7402.2022.08.0838).
 - 16 Fumagalli M, Rossiello F, Mondello C, et al. Stable cellular senescence is associated with persistent DDR activation[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e110969. DOI: [10.1371/journal.pone.0110969](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110969).
 - 17 应乐倩, 余晖, 王雨婷, 等. 端粒 DNA 损伤与细胞衰老的研究进展[J]. *中国细胞生物学学报*, 2018, 40(3): 403–411. [Ying LQ, Yu H, Wang YT, et al. The progress of telomere DNA damage and cell senescence[J]. *Chinese Journal of Cell Biology*, 2018, 40(3): 403–411.] DOI: [10.11844/cjcb.2018.03.0262](https://doi.org/10.11844/cjcb.2018.03.0262).
 - 18 易香伶, 何娅妮, 陈客宏. 肾小管上皮细胞应激性衰老在糖尿病肾病中的研究进展[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2023, 54(6): 1085–1090. [Yi XL, He YN, Chen KH. Research progress of stress-induced senescence of renal tubular epithelial cells in diabetic nephropathy[J]. *Journal of Sichuan University (Medical Science)*, 2023, 54(6): 1085–1090.] DOI: [10.12182/20231160107](https://doi.org/10.12182/20231160107).
 - 19 姚望, 罗斌, 田建辉. 免疫衰老与肿瘤发病机制[J]. *中国肿瘤临床*, 2019, 46(13): 686–689. [Yao W, Luo B, Tian JH. The crosstalk between immunosenescence and tumor pathogenesis[J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2019, 46(13): 686–689.] DOI: [10.3969/j.issn.1000-8179.2019.13.743](https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-8179.2019.13.743).
 - 20 Schmiester M, Demuth I. SNM1B/Apollo in the DNA damage response and telomere maintenance[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(29): 48398–48409. DOI: [10.18632/oncotarget.16864](https://doi.org/10.18632/oncotarget.16864).
 - 21 Chaib S, Tchkonja T, Kirkland JL. Cellular senescence and senolytics: the path to the clinic[J]. *Nat Med*, 2022, 28(8): 1556–1568. DOI: [10.1038/s41591-022-01923-y](https://doi.org/10.1038/s41591-022-01923-y).
 - 22 陈军, 毛泽斌. 衰老相关分泌表型[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2024, 40(9): 1205–1214. [Chen J, Mao ZB. Senescence-associated secretory phenotype[J]. *Chinese Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, 2024, 40(9): 1205–1214.] DOI: [10.13865/j.cnki.cjbmb.2024.08.1219](https://doi.org/10.13865/j.cnki.cjbmb.2024.08.1219).
 - 23 Boughey H, Jurga M, El-Khamisy SF. DNA homeostasis and senescence: lessons from the naked mole rat[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 6011. DOI: [10.3390/ijms22116011](https://doi.org/10.3390/ijms22116011).
 - 24 Salminen A, Kauppinen A, Kaarniranta K. Emerging role of NF- κ B signaling in the induction of senescence-associated secretory phenotype (SASP)[J]. *Cell Signal*, 2012, 24(4): 835–845. DOI: [10.1016/j.cellsig.2011.12.006](https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2011.12.006).
 - 25 王瑜, 朱振新, 蔡清萍. 细胞衰老相关分泌表型因子及其分子调控机制研究进展[J]. *第二军医大学学报*, 2018, 39(4): 422–427. [Wang Y, Zhu ZX, Cai QP. Senescence-associated secretory phenotype and its complex regulation networks: a review of molecular mechanisms[J]. *Academic Journal of Second Military Medical University*, 2018, 39(4): 422–427.] DOI: [10.16781/j.0258-879x.2018.04.0422](https://doi.org/10.16781/j.0258-879x.2018.04.0422).
 - 26 Kang C, Xu Q, Martin TD, et al. The DNA damage response induces inflammation and senescence by inhibiting autophagy of GATA4[J]. *Science*, 2015, 349(6255): aaa5612. DOI: [10.1126/science.aaa5612](https://doi.org/10.1126/science.aaa5612).
 - 27 丁雪鹿, 包凯文, 刘晔. DNA 损伤及免疫应答在自身免疫病中的研究进展[J]. *中国现代医生*, 2024, 62(34): 112–116. [Ding XL, Bao KW, Liu Y. Research progress of DNA damage and immune response in autoimmune diseases[J]. *China Modern Doctor*, 2024, 62(34): 112–116.] DOI: [10.3969/j.issn.1673-9701.2024.34.025](https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-9701.2024.34.025).
 - 28 刘静, 郭力维. 衰老与慢性阻塞性肺疾病的研究进展[J]. *临床肺科杂志*, 2025, 30(11): 1766–1771. [Liu J, Guo LW. Research progress on senescence and chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Journal of Clinical Pulmonary Medicine*, 2025, 30(11): 1766–1771.] DOI: [10.3969/j.issn.1009-6663.2025.11.025](https://doi.org/10.3969/j.issn.1009-6663.2025.11.025).
 - 29 Birch J, Gil J. Senescence and the SASP: many therapeutic avenues[J]. *Genes Dev*, 2020, 34(23–24): 1565–1576. DOI: [10.1101/gad.343129.120](https://doi.org/10.1101/gad.343129.120).
 - 30 Kirschner K, Rattanavirotkul N, Quince MF, et al. Functional heterogeneity in senescence[J]. *Biochem Soc Trans*, 2020, 48(3): 765–773. DOI: [10.1042/BST20190109](https://doi.org/10.1042/BST20190109).
 - 31 陈俊宇, 李俊玮, 梁源, 等. 活性氧(ROS): 肿瘤进展的双刃剑[J]. *中国实验诊断学*, 2016, 20(9): 1598–1600. [Chen JY, Li JW, Liang Y, et al. Reactive oxygen species (ROS): double-edged sword for tumor progression[J]. *Chinese Journal of Laboratory Diagnosis*, 2016, 20(9): 1598–1600.] https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=zthAAw_tMjQrs2BVR5aJ5SrquFPaK4GNRaNrXneXnhj2VBIXaB2fQjLkQjrDOI0HFtY1RD4P5MTg6DjM0vwMUI72Rmp6MjNLK7dTAP-JNGe5KrdSyILSiSSeOaEusMk_QeES_i9KINEgtzs5lkUZSFt7OeWN91qSRsg7zJDABLAUawe3hprNQ==.
 - 32 Zhang Y, Qiao Y, Li Z, et al. Intestinal NSD2 aggravates nonalcoholic steatohepatitis through histone modifications[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(33): e2402551. DOI: [10.1002/advs.202402551](https://doi.org/10.1002/advs.202402551).
 - 33 Masliah E. Role of the interplay between autophagy and cell senescence in the pathogenesis and therapeutics of glioblastoma in the aging population[J]. *Cells*, 2025, 14(22): 1764. DOI: [10.3390/cells14221764](https://doi.org/10.3390/cells14221764).
 - 34 王羽馨, 龙海霞, 黄佳妮. 肿瘤与衰老互作的基础研究进展与临床启示[J]. *世界肿瘤研究*, 2026, 16(1): 32–40. [Wang YX, Long HX, Huang JN. Basic research advances and clinical implications of tumor-aging interactions[J]. *World Journal of Cancer Research*, 2026, 16(1): 32–40.] DOI: [10.12677/wjcr.2026.161005](https://doi.org/10.12677/wjcr.2026.161005).
 - 35 黄蝶, 梁伟. 血管衰老与老年心血管疾病相关性的研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2024, 45(5): 412–415, 424. [Huang D, Liang W. The correlation between vascular aging and elderly cardiovascular disease[J]. *Advances in Cardiovascular Diseases*, 2024, 45(5): 412–415, 424.] DOI: [10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.05.007](https://doi.org/10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.05.007).
 - 36 倪挺, 蒋光辉, 李学文, 等. 细胞衰老在器官衰老中的作用和

- 调控[J]. 老年医学与保健, 2025, 31(6): 1437–1440. [Ni T, Jiang GH, Li XW, et al. Function and regulation of cellular senescence in organ aging[J]. Geriatrics & Health Care, 2025, 31(6): 1437–1440.] DOI: [10.3969/j.issn.1008-8296.2025.06.002](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-8296.2025.06.002).
- 37 Wang N, Luo Y, Lu H, et al. Research progress on immunosenescence in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer and its immunotherapy[J]. Chinese Journal of Lung Cancer, 2025, 28(7): 542–550. DOI: [10.3779/j.issn.1009-3419.2025.102.28](https://doi.org/10.3779/j.issn.1009-3419.2025.102.28).
- 38 刘倩倩, 毛志勇, 吴桂珠. cGAS-STING 通路与老龄化疾病的研究进展[J]. 同济大学学报(医学版), 2024, 45(5): 768–776. [Liu QQ, Mao ZY, Wu GZ. Research progress on the relationship between cGAS-STING pathway and aging-related diseases[J]. Journal of Tongji University (Medical Science), 2024, 45(5): 768–776.] DOI: [10.12289/j.issn.2097-4345.23346](https://doi.org/10.12289/j.issn.2097-4345.23346).
- 收稿日期: 2026 年 06 月 09 日 修回日期: 2026 年 10 月 15 日
本文编辑: 张 苗 黄 笛

引用本文: 田琪琪, 张春梅, 童诗洁, 等. DNA 损伤-细胞衰老-损伤积累恶性循环的机制与影响[J]. 数理医药学杂志, 2026, 39(10): 752–761. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202606036](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202606036).
Tian QQ, Zhang CM, Tong SJ, et al. The mechanism and effect of the vicious cycle of DNA damage, cellular senescence and damage accumulation [J]. Journal of Mathematical Medicine, 2026, 39(10): 752–761. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202606036](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202606036).