

范治刚,谢佳美,韩晓娟. 衰老动物模型的最新研究进展及应用前景 [J]. 中国实验动物学报, 2025, 33(10): 1513–1521.

FAN Z G, XIE J M, HAN X J. The latest research progress and application prospects of aging animal models [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2025, 33(10): 1513–1521.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2025.10.012

衰老动物模型的最新研究进展及应用前景

范治刚¹, 谢佳美², 韩晓娟^{2*}

(1. 宜宾市第三中医医院, 康复科, 四川 宜宾 644600; 2. 西安医学院, 基础与转化医学研究所, 西安 710021)

【摘要】 衰老是生物体不可避免的生物学过程, 伴随着多种生理功能的衰退和疾病风险的增加。随着全球老龄化问题日益严峻, 衰老的细胞分子机制研究已成为医学生物领域的研究热点。动物模型在衰老研究中发挥着不可替代的作用。常用于衰老研究的模式动物有线虫、果蝇、小鼠、大鼠、鼯鼠和恒河猴等。基于实验成本和实验周期考虑, 小鼠是使用范围最广的实验模式动物。在正常生理和饲养条件下, 小鼠在 18 月龄时具有衰老表型, 实验周期长且费用高, 科学家已通过多种措施建立小鼠早衰模型来缩减实验进程。衰老表现出明显的组织和细胞异质性, 在研究不同组织衰老的时候需要使用不同的早衰动物模型, 且同一早衰模型在模拟人类衰老表型、筛选抗衰老靶点及抗衰老药物评价中各有优势与局限性。本文综述了各种不同的方法建立的早衰动物模型的形态、生理和病理表型差异, 并对提出这种早衰模型的适用范围和局限性, 为衰老机制研究和转化医学提供了系统的模型选择依据及技术展望。

【关键词】 衰老; 动物模型; 基因编辑; 多学科交叉

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2025) 10-1513-09

The latest research progress and application prospects of aging animal models

FAN Zhigang¹, XIE Jiamei², HAN Xiaojuan^{2*}

(1. Department of Rehabilitation, the Third Traditional Chinese Medicine Hospital of Yibin, Yibin 644600, China;
2. Institute of Basic and Translational Medicine, Xi'an Medical University, Xi'an 710021, China)

Corresponding author: HAN Xiaojuan. E-mail: hanxiaojuan_zjs@xiji.edu.cn

【Abstract】 Aging is an inevitable biological process in organisms, accompanied by the decline of multiple physiological functions and increased risk of diseases. With the intensification of global aging, the research associated with mechanisms and the development of anti-aging drugs have become critical topics in the biomedical field. Aging animal models are pivotal tools for investigating aging mechanisms and developing anti-aging interventions. Model organisms commonly used in aging research include nematodes (*Caenorhabditis elegans*), fruit flies (*Drosophila melanogaster*), mice (*Mus musculus*), rats (*Rattus norvegicus*), naked-mole-rats (e. g., *Heterocephalus glaber*), and rhesus macaques (*Macaca mulatta*). Considering experimental costs and time constraints, mice represent the most extensively employed mammalian model. Under standard housing conditions, mice develop aging phenotypes at approximately 18 months of age, Resultsing in lengthy and costly experimental timelines. To accelerate research,

[基金项目] 陕西省教育厅重点项目 (23JS051)。

Funded by Scientific Research Program Shaanxi Provincial Education Department (23JS051).

[作者简介] 范治刚, 男, 主治医师, 研究方向: 脑血管病和神经退行性疾病。Email: 18782963278@163.com

[通信作者] 韩晓娟, 女, 博士, 讲师, 研究方向: 衰老与衰老相关疾病。Email: hanxiaojuan_jzs@xiji.edu.cn

scientists have established diverse progeroid mouse models through genetic, pharmacological, and environmental interventions. Given the tissue-specific heterogeneity of aging, distinct progeria models are required to investigate aging mechanisms across different organ systems. Notably, each model exhibits unique advantages and limitations in mimicking human aging phenotypes, screening therapeutic targets, and evaluating anti-aging compounds. This review comprehensively examines morphological, physiological, and pathological variations among established progeria models, delineates their context-dependent applications and inherent constraints, and provides a systematic framework for model selection in fundamental aging research and translational geroscience, with perspectives on future methodological developments.

【Keywords】 aging; animal model; gene editing; interdisciplinary intersection

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

作为生命科学的重大课题,探究机体衰老发生发展的机理,如何有效地延长个体寿命和健康寿命,预防和延缓衰老相关疾病,对于提升老年人的生活质量以及减轻社会养老压力具有重大价值^[1]。动物模型在衰老机制的研究中发挥着不可替代的作用,采用合适的衰老动物模型,是抗衰老药物开发的必需前提,对于深入研究衰老和衰老相关疾病的机制至关重要。无脊椎动物(如线虫、果蝇)由于生命周期短、便于观察和遗传背景清晰等优势,常用于衰老和长寿相关基因的筛选^[2-3]。然而,无脊椎动物缺乏复杂的组织器官系统,无法完全模拟人类衰老的复杂性。因此,脊椎动物模型(尤其是小鼠)因其与人类基因的高度同源性和组织器官的相似性,成为衰老研究的主要工具^[4]。

近年来,随着基因编辑技术的发展,已经开发出多种转基因和敲基因小鼠模型模拟人类衰老和衰老相关疾病^[5]。此外,使用化学和物理方法诱导的早衰模型也为衰老研究提供了快速、可控的实验工具。然而,不同衰老模型各有其优势和局限性,选择合适的模型需根据研究目标和实验条件进行权衡。本文综述了衰老动物模型的最新研究进展,探讨其在衰老机制研究和抗衰老药物开发中的应用,并展望未来研究方向,有望为研究者们选择合适的早衰模型动物用于研究机体衰老和衰老相关疾病提供依据。

1 无脊椎动物模型

1.1 秀丽隐杆线虫(*Caenorhabditis elegans*)

秀丽隐杆线虫寿命短(2~3周),可以观察完整的生长周期,适用于快速筛选衰老相关基因和抗衰老药物^[6]。并且,线虫的基因高度保守,

遗传背景清楚,全基因组测序已完成,易于基因编辑(如 RNAi、CRISPR/CAS9)。通过该模式生物发现与衰老相关的基因有 *DAF-2*, *age-1*, *eat-2*, *BAZ-2*, *SET-6* 等^[7]。比如, *DAF-2* 突变体; *Insulin/IGF-1* 信号通路缺陷,寿命显著延长^[8]; *eat-2* 突变体;模拟饮食限制(热量限制)的长寿效应^[9]。

1.2 果蝇(*Drosophila melanogaster*)

果蝇生命周期短(约 70 d)、繁殖速度快、生理结构简单、品系丰富和遗传背景清楚,并且与哺乳动物的很多信号通路具有保守性,如类胰岛素一号增长因子(*insulin-like growth factors-1*, *IGF-1*),磷脂酰肌醇 3-激酶(*phosphatidylinositolide 3-kinase*, *PI3K*),腺苷酸活化蛋白激酶(*adenosine 5'-monophosphate activated protein kinase*, *AMPK*)和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(*mammalian target of rapamycin*, *mTOR*)等^[10-11]。果蝇的基因组已完全测序,其与哺乳动物的神经编码方式、突触传递机制、以及神经疾病的发生等方面具有相似性。所以,常用于衰老及神经退行性疾病的机制研究。并且在 2023 年,研究人员绘制了首个果蝇细胞衰老图谱(*aging fly cell atlas*, *AFCA*),描述了果蝇中 163 种不同细胞类型衰老过程的详细表征,发现约 75% 与人类疾病相关的基因在果蝇中存在功能相似的对应物,为解释人类衰老相关疾病提供了数据支持^[12]。常用模型有: *dilp* 突变体; *Insulin/IGF* 信号通路缺陷,寿命延长^[13]; *Indy* 突变体;模拟热量限制的长寿表型^[14]。

无脊椎动物因其生命周期短,便于观察,常用于衰老和长寿相关基因的筛选。但是,无脊椎动物缺少系统的组织器官,无法模拟某些特定组织器官的衰老,在研究组织器官衰老时具有很大的局限性。所以,在深入研究器官和系统衰老

时,需要与人类更相似的脊椎动物模型。人类与小鼠的功能基因相似度为 85%,RNA 测序比对相似度约为 50%(数据来自 National Human Genome Research Institute),且基因同源性可达 90%以上,许多系统的组织器官与人类相似^[15]。同时,与其他脊椎动物相比,小鼠的基因编辑非常成熟、价格便宜、实验成本较低,是目前衰老动物模型的首选。

2 自然衰老小鼠

自然衰老动物模型被公认是最符合人类自然衰老特性的实验动物模型。常用的小鼠品系为 C57BL/6J^[4],预期寿命为 2 ~ 3 年,一般在 18 月龄时具有衰老表型,表现为被毛光泽度降低、脱毛、行动迟缓、活动量减少、脊柱弯曲、衰老相关 β 半乳糖苷酶 (senescence-associated β galactosidase, SA- β -gal) 活性增加、衰老相关蛋白 (p16 和 p21) 的表达增加、衰老相关分泌表型 (senescence-associated secretory phenotype, SASP) 增加等。自然衰老小鼠常用于衰老机制研究。由于自然衰老小鼠实验周期长、费用高、健康状况差以及表型差异大等特性,使得该模型不适用于大规模抗衰老药物的筛选^[16]。目前,科学家们已经开发出多种快速老化小鼠,很好地解决了实验周期长和个体差异大的问题。

3 转基因/敲基因早衰小鼠

3.1 快速老化小鼠 (senescence accelerated mouse, SAM)

快速老化小鼠是日本京都大学的 TAKEDA 等^[17]从 AKR/J 系小鼠中通过选择性近亲繁殖所培育出的早衰小鼠模型。根据老化速度和病理特征,分为易快速衰老的近交系 (senescence accelerated mouse prone, SAMP) 和抗衰老自交系 (senescence accelerated mouse resistance, SAMR)^[18]。SAMP 品系小鼠在渡过生长期后 (4 ~ 6 月),伴快速老化自然发生,表现为活动度降低、毛发脱落和光泽度缺乏、皮肤粗糙、眼周病变、脊柱前凸和系统性老年淀粉样变性等,这些特征性的病理表型与老年人的衰老表型相似^[19-20]。SAMP 模型目前已有 12 个亚系,各亚系表现不同的衰老病理特征。在众多 SAMP 品系小

鼠中,SAMP8 和 SAMP10 小鼠是目前学界公认的较理想的早衰小鼠模型,也是使用最广泛的模型。SAMP8 小鼠的主要特点为增龄性的学习记忆功能衰退,并伴随脑内淀粉样蛋白 (amyloid protein, A β) 沉积、脑内相关神经递质的改变等病理表型,同时存在显著的脑内葡萄糖代谢异常和眼部病变 (视力障碍、白内障、眼周病变等)。SAMP8 小鼠的寿命一般为 12 ~ 13 个月,在 5 月龄就表现出学习和空间记忆缺陷,10 月龄时小鼠伴有焦虑行为和血脑屏障异常,以上症状随着年龄增加逐渐增强,常作为脑老化和衰老相关神经退行性疾病的动物模型^[21]。SAMP10 的主要特征为与衰老相关的空间学习记忆障碍、回避反应、焦虑样行为减少、增龄性昼夜节律紊乱等。病理变化表现为 A β 蛋白沉积、神经元退行性变、胶质细胞增生等^[22];神经生化和分子特征包括一氧化氮和一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, nNOS) 增加、神经磷脂酶活性增龄性增加、突触相关蛋白的增龄性丢失、微管相关蛋白 2 (microtubule-associated protein 2, MAP2) 增龄性降低^[23]。SAMP10 是唯一具有衰老相关脑萎缩表型的小鼠模型,是目前研究学习记忆障碍和增龄性抑郁行为的动物模型,也可用于抗抑郁和抗衰老药物的研发^[24]。

适用范围:SAMP8 和 SAMP10 小鼠因其具有快速衰老和典型的学习记忆功能障碍,是较理想的研究脑老化和痴呆的动物模型,常用于开发改善学习记忆药物。其局限性是不适合用于全身性衰老的研究,以及其他外周组织衰老的研究。

3.2 *Lmna* 基因早老突变小鼠模型

哈钦森-吉尔福德早衰症 (Hutchinson-Gilford Progeria syndrome, HGPS) 是一种核纤层蛋白 A (lamina A, *Lmna*) 突变引起的过早衰老的罕见疾病^[25]。*Lmna* 基因编码 A 型层粘连蛋白 LaminA/C, *Lmna* 基因发生点突变导致核纤层蛋白 A 前体 (prolamin A) 肽链羧基端的 50 个氨基酸残基被切除,产生一个被截短的 prolamin A,称为早老蛋白 (progerin)。progerin 累积引起细胞核形态和功能改变,基因组稳定性下降,导致一系列细胞结构改变和功能障碍,最终造成细胞和组织器官衰老^[26]。HGPS 主要表现在出生时一切正常,但在婴儿时期就会出现生长缓慢、脂肪组织丢失和脂

肪代谢紊乱、脱发、骨畸形和骨质疏松症、闭塞性血管疾病等早衰表型^[27]。

基于 HPGS 的发病机理,研究者们开发了 *Lmna* 突变小鼠,用于早衰症的研究^[28]。常用的有以下 3 种:*Lmna*^{HC} 小鼠是通过删除内含子 10、11 和外显子 11 最后 150 个核苷酸获得,纯合子和杂合子小鼠都表现与 HGPS 患者相似的表型,包括生长迟缓、皮下脂肪减少、脱发、骨质疏松症和过早死亡等^[29]。*Lmna*^{nHG} 小鼠是通过删除内含子 10、11 和外显子 11 最后 150 个核苷酸以及外显子 12 点突变获得,该纯合子小鼠皮下脂肪减少、体质量减轻、肋骨骨折,17 周死亡;杂合子小鼠生长相对正常,与纯合子小鼠相比,肋骨骨折减少,36 周死亡^[30]。在 *Lmna* 基因突变小鼠中,最常使用的是 *Lmna*^{G609G} 小鼠,该纯合子小鼠 3 周后生长速度减缓、体质量减轻、体位异常、脊柱明显弯曲,100 d 左右死亡;杂合子小鼠则表现出 HGPS 样表型,平均死亡时间为 242 d,*Lmna*^{G609G} 小鼠模型是寻找 HGPS 患者治疗措施的首选模型^[31]。

适用范围:*Lmna* 基因突变小鼠模型主要用于治疗 HPGS 早衰症的药物研发,因其寿命较短,会发生过早死亡等现象,不利于较长时间的干预实验研究。

3.3 *Klotho* 基因敲除小鼠

Klotho 基因是 1997 年由日本科学家 KURO-O 等^[32]发现的一种抗衰老基因。*Klotho* 基因通过选择性剪接可以表达出两种类型的 *Klotho* 蛋白,在人和小鼠中均有膜结合型 (m*Klotho*) 和分泌型 (s*Klotho*) 两种形式^[33]。膜型 *Klotho* 蛋白主要表达于肾、胎盘和小肠等;分泌型 *Klotho* 蛋白则主要表达于大脑海马区、胎盘、肾、前列腺和小肠等组织^[33]。*Klotho* 蛋白的表达随着年龄的增长而下降,其具有广泛的抗氧化应激、抗炎、促进自噬和抑制凋亡等多种与衰老相关的功能^[34]。*Klotho* 基因敲除的小鼠在 5 ~ 8 周龄就会表现出明显的早衰现象,包括生长阻滞、寿命缩短、活动力减退、步态紊乱、真皮及皮下脂肪层变薄、毛囊数量减少、伤口愈合延迟、软组织钙化、性腺发育不良等^[35]。同时,具有多种衰老相关疾病表型,包括痴呆、白内障、耳聋、角膜混浊、动脉粥样硬化、肺气肿、骨质疏松、免疫功能

降低等^[36]。由于多器官的衰竭,*Klotho* 敲基因小鼠的寿命会缩短 80% 左右,平均寿命仅为 60.7 d^[37]。进一步,对于 *Klotho* 敲基因小鼠大脑转录组测序显示,*Klotho* 敲除改变了大脑神经元和胶质细胞中与衰老和认知相关的 mRNA、长非编码 RNA、微 RNA 和 tRNA 片段的表达水平^[36]。

适用范围:*Klotho* 基因敲除小鼠常用于研究人类衰老及多种老年性疾病发生、预防和治疗。但是,*Klotho* 敲基因寿命较短,同样不利于较长时间的干预实验。

3.4 *SIRT6* 基因缺陷小鼠

SIRT6 是 sirtuin 家族的核心成员,是一种“长寿基因”,它不仅可以调节 DNA 修复,还可以通过保持表观基因组的稳定,延长个体寿命^[38]。研究表明,*SIRT6* 在小鼠的大多数组织中都有表达,尤其在胸腺、骨骼肌和大脑中表达更高。通过用 *LacZ* 基因替换 *SIRT6* 来产生 *SIRT6* 缺陷的胚胎干细胞 (embryonic stem cells, ES),再通过 Southern Blot 来确认适当靶向的 ES 细胞,并用于产生 *SIRT6* 失活突变的杂合子 (*SIRT6*^{+/-}) 小鼠。进而使用 *SIRT6*^{+/-} 小鼠进行杂交来获得纯合子突变体 (*SIRT6*^{-/-}) 小鼠。*SIRT6* 基因敲除小鼠通常表现为体型较小,多器官生理性退化并伴有骨密度降低,在 2 ~ 3 周龄时会表现为严重的淋巴细胞减少、皮下脂肪缺失、体型前凸、认知障碍和神经炎症、心肌肥大和血管功能障碍、低血糖、胰岛素敏感性增加等代谢异常,最终会在大约 4 周龄时死亡^[39]。

适用范围:*SIRT6* 基因缺陷小鼠生存期短,常用于衰老机制、代谢疾病、慢性炎症和神经退行性疾病 (阿尔茨海默症和帕金森病) 的研究,也可用于衰老相关心血管疾病研究。*SIRT6* 缺陷导致造血干细胞和间充质干细胞功能衰退,可用于研究衰老中干细胞再生能力下降的机制。同时,*SIRT6* 缺陷小鼠适用于探索 sirtuins 通路在寿命调控中的作用,并为抗衰老干预策略提供临床前研究模型,不利于较长时间的干预实验研究。

4 化学干预诱导的早衰小鼠

4.1 半乳糖

1991 年,我国科学家龚国清等^[40]构建了 D-半乳糖早衰动物模型,该模型是指在一段时间

(一般为 8 ~ 14 周)内,连续给动物皮下或腹腔注射 D-半乳糖 (50 ~ 200 mg/(kg · d)),产生接近于自然衰老的生理表型,长期给药模拟慢性衰老。其可能的机制是使动物体内半乳糖的浓度连续升高,半乳糖被还原为半乳糖醇,但是这种物质不会被细胞进一步代谢,反而会堆积在细胞体内,影响细胞的正常渗透压,导致细胞肿胀和功能障碍,最终引起组织器官衰老和动物早衰^[41]。同时,半乳糖经半乳糖氧化酶催化转化为醛糖和过氧化氢,进而产生活性氧 (reactive oxygen, ROS),引起氧化应激、线粒体功能损伤和免疫衰退等^[42]。D-半乳糖诱导的早衰小鼠生理功能衰退,体质量下降、毛发稀疏无光泽、运动能力减弱、认知功能障碍、SA- β -gal 活性增加、p16 和 p21 等衰老相关蛋白表达上调、衰老相关分泌表型增加^[43]。

适用范围:该模型操作方法简便容易上手、成本低、实验结果明显,接近于自然衰老模型,可模拟多种衰老相关表型。D-半乳糖诱导的早衰模型是一种经济、高效的衰老研究工具,适用于衰老机制、抗衰老药物筛选和各种退行性疾病研究(比如阿尔茨海默病和心血管疾病)。但是这种方法用时较长,需要每天进行注射,实验过程比较繁琐,并且不同实验室的造模剂量、造模时间和给药途径等方面存在较大差异,需严格控制剂量,避免毒性过强导致死亡,实验稳定性较差。

4.2 臭氧

臭氧是一种强氧化剂,通过促进机体内氧自由基产生,诱导氧化应激和炎症反应,引起细胞衰老和变性,进而导致多器官的功能衰退。根据暴露浓度和时间,分为急性和慢性模型。急性模型一般是连续作用 3 ~ 7 d, 4 ~ 6 h/d;慢性模型为持续暴露 4 ~ 12 周, 2 ~ 6 h/d。臭氧引起衰老的基本机制是氧化应激-炎症-细胞衰老。臭氧会引起实验小鼠的心脏、肾和肝中丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 含量增加,引起小鼠的抗氧化能力下降,比如血清或胸腺中的还原性型谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 减少,脾或胸腺中的谷胱甘肽-S-转移酶 (glutathione S-transferase, GST) 活性降低^[44]。同时,臭氧引起小鼠的胸腺细胞增殖能力降低^[45]、胸腺和脾萎缩、免疫反应下降、学习能力受损,进一步导致机体整体或局部生理功

能障碍从而导致衰老。臭氧引起的衰老与自然衰老小鼠具有良好的相似性^[46]。

适用范围:该模型操作简便、时间短、成功率高,可以模拟环境因素(如空气污染)加速的衰老过程,用于研究空气污染如何引起细胞衰老。可用于臭氧暴露引起慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、肺功能衰退和肺纤维化,以及神经退行性疾病的机制研究。同时,适用于以氧化应激为核心,研究衰老的自由基理论。但是,臭氧会永久性损伤干细胞,使模型动物难以维持正常的生理性衰老。该模型设备要求高,需专用臭氧发生舱和暴露控制系统,个体差异大,停止暴露后部分衰老表型可逆。

4.3 香烟烟雾 (cigarette smoke, CS)

香烟烟雾包含焦油、尼古丁、一氧化碳等数千种化学物质,可诱导氧化应激、炎症、DNA 损伤和细胞衰老,长期暴露于香烟烟雾会引起衰弱表型和导致肺早衰。香烟烟雾暴露引起的肺衰老特征包括肺纤维化、慢性炎症和炎性细胞浸润,使小鼠产生与年龄相关的肺部疾病,如慢性阻塞性肺病和肺癌等^[47]。香烟烟雾暴露的小鼠肺组织和血清中衰老相关分泌表型因子(肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)) 上调^[48]。暴露时间越长小鼠肺部衰老的程度越深,若减少暴露时间,小鼠过早的肺部衰老可逆。

适用范围:该模型可模拟吸烟相关的早衰及慢性阻塞性肺病、心血管疾病等衰老相关疾病,可用于探究环境毒素加速衰老的机制研究。随着年龄增加,小鼠肺部会发生增龄性衰老,所以使用此方法的同时要排除年龄的影响。该模型实验周期较长(需 12 ~ 24 周才能出现明显衰老表型),烟雾暴露不均匀,数据一致性差,动物应激较大,需严格控制暴露剂量。

5 物理方法诱导的早衰小鼠

5.1 紫外线射线 (ultraviolet rays, UVR) 和 γ -射线照射

UVR 通过产生 ROS 诱导细胞衰老,引起光衰老^[49]。皮肤中光衰老的机制与氧化应激引起的细胞衰老积累和慢性炎症相关。有趣的是,生理性衰老也涉及衰老细胞积累和慢性炎症,称为

炎症衰老。UVR 引起的持续炎症状态会刺激免疫抑制并促进早衰^[49]。同时, UVR 照射会导致透明质酸酶含量和活性变化, 炎症细胞浸润及皮肤中基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 和弹性蛋白酶的异常活性, 导致皮肤水分下降、表皮增生, 皮肤弹性下降, 皮肤松弛, 皱纹形成, 色素沉着和毛细血管扩张等^[50]。另一方面, 紫外线加速黑色素分泌并将其输入表皮细胞, 这会刺激皮肤局部色素分泌的增加和沉积, 形成色素沉着、晒伤等^[51]。

γ 射线照射会产生多种氧自由基, 且引起 DNA 双链断裂 (double-strand breaks, DSBs), 激活 p53/p16 通路导致细胞衰老, 动物体内超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 活性降低, MDA 含量升高、体质量下降、毛发灰白、活动减少、胸腺和脾萎缩, 促使小鼠发生明显的衰老样改变^[52]。

适用范围: 建立 UVR 模型时需使用无毛小鼠 (SKH-1) 或剃毛后的 C57BL/6 小鼠, 该模型可应用于皮肤光老化、辐射暴露相关衰老及衰老相关疾病研究。也可用于抗氧化抗皱药物筛选。 γ 射线模型可用于全身性辐射衰老、抗癌治疗副作用研究, 实验操作简便, 表型明显, 但仅表现衰老的部分特征, 而且放射线对人体有危害, 实验操作风险较大, 对实验条件和实验人员的要求较高。

5.2 胸腺切除术 (thymectomy) 衰老模型

衰老的免疫学说认为衰老时免疫系统出现结构改变和功能下降^[53]。老年个体的免疫器官会发生明显退化, 其中胸腺的改变最为明显, 胸腺是兼备免疫功能和内分泌功能的双重器官, 在神经内分泌免疫调节网络中具有重要功能, 其退化直接影响机体的免疫功能和内分泌功能^[54]。移除胸腺, 模拟年龄相关的胸腺退化 (thymic involution), 导致 T 细胞生成减少、免疫衰老和全身性炎症, 肝脂质过氧化代谢产物 MDA 增高, 葡萄糖代谢受损, 小鼠的学习能力下降, 产生类似于人类衰老后各器官的退行性病理变化^[55-56]。

适用范围: 该模型可直接模拟人类胸腺退化的核心特征, 是研究免疫衰老的重要工具, 为理解免疫系统在衰老中的主导作用提供了不可替代的视角, 可用于免疫靶向疗法抗衰老研究。需选用幼年动物 (3 ~ 4 周) 以确保胸腺活性, 手术

技术要求高, 实验动物摘除胸腺后, 致死率高, 易造成实验结果误差。

6 长寿动物模型

6.1 裸鼯鼠 (*Heterocephalus glaber*)

成年裸鼯鼠体型在小鼠和大鼠之间, 是寿命最长的啮齿类动物 (约 35 年), 随着年龄的增长, 具有稳定的身体结构和生理功能, 缺乏与年龄相关的变化, 抗癌能力强, 其肝组织具有较强清除自由基的能力^[57]。因此常对裸鼯鼠和其他啮齿动物甚至人类进行基因组比较医学研究以得到长寿机制和健康寿命的线索。基于其“健康寿命延长”的特性, 未来该模型将为人类对抗衰老相关疾病提供了全新视角, 尤其为开发兼具抗癌和抗衰的双效药物指明方向。

6.2 蝙蝠 (如大棕蝠 *Eptesicus fuscus*)

蝙蝠体型小且寿命极长, 寿命在 20 ~ 40 年之间, 平均寿命在 37 岁, 约为相似体型哺乳动物寿命的 8 倍^[58], 且保持低癌症发生率、高病毒耐受性和延迟衰老特征。与其他哺乳动物不同, 蝙蝠的端粒不会随着年龄的增加而缩短^[59]。常将蝙蝠和啮齿类动物进行比较医学研究, 用于长寿基因发掘和抗衰老机制研究^[60]。蝙蝠是高代谢率、高病毒暴露与长寿共存, 其“温和防御策略” (非彻底清除病原/损伤) 为人类实现健康衰老提供颠覆性思路, 未来药物或需平衡防御效率与自身损伤, 而非一味增强免疫。以上两种长寿动物的共同缺点是圈养繁殖困难和基因编辑技术缺乏, 长期实验成本高。

7 结语

衰老动物模型的研究正快速发展, 基因编辑、多物种模型和系统生物学等方法的应用, 为衰老机制和抗衰老药物开发提供了重要工具。各类模型动物表现相似的衰老表型, 实际科学研究中模型动物的选择需结合研究目标、实验经验、实验成本和实验周期等。衰老基础机制研究常使用线虫、果蝇、小鼠; 在衰老相关特殊表型探索中使用早衰小鼠; 长寿基因筛选则使用长寿动物裸鼯鼠和蝙蝠; 转化医学研究一般使用非人灵长类 (食蟹猴 (*Macaca fascicularis*)、恒河猴 (*Macaca mulatta*)) 和类器官等。虽然动物模型

可以模拟人类衰老的各种表型,但是,任何一种动物模型都无法完全复现人类多系统协同衰老的复杂性,具体表现为多数动物模型聚焦于单一基因的突变(如 *Lamn*、*Klotho*、*SIRT6* 缺陷等),而人类衰老是由多基因、表观遗传和内外界环境因素共同作用的结果。其次,动物模型与人体在代谢途径上存在差异,某些在动物模型中非常有效的衰老干预手段在人类临床试验中则疗效有限。最后,基于动物模型的基础研究中发现的抗衰老通路和长寿蛋白在临床转化中面临靶点选择困难、脱靶效应和副作用不可控等诸多挑战。对于以上这些问题,在今后的衰老研究中,要求研究者们通过技术创新推动模型优化,建立多基因编辑模型,构建更贴近人类多因素衰老的动物模型。利用患者来源的诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSC)构建类器官,与多种动物模型结合验证衰老机制和抗衰老药物的作用。利用人工智能预测衰老相关基因互作网络,指导靶向干预策略设计,开发靶向衰老细胞的纳米递送材料,减少药物的全身毒性。同时,继续优化动物模型的使用范围和使用规范,比如筛选早衰动物模型中的特异性分子标志物(如 cfDNA、外泌体 miRNA),用于人类临床衰老预测和监测;优化线虫、果蝇等短寿命动物模型的高通量筛选平台,进一步降低实验成本;针对基因编辑动物的长期生存质量制定评估标准,平衡科研需求与动物福利。衰老模型动物的未来趋势是结合基因编辑、多物种模型和人工智能技术构建更精准的人类衰老模拟系统,推动基础发现向临床干预的快速转化,最终实现衰老和衰老相关疾病的个性化防治。

参 考 文 献(References)

- [1] GUO J, HUANG X, DOU L, et al. Aging and aging-related diseases: from molecular mechanisms to interventions and treatments [J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 391.
- [2] PROMISLOW D E L, FLATT T, BONDURIANSKY R. The biology of aging in insects: from *Drosophila* to other insects and back [J]. Annu Rev Entomol, 2022, 67: 83–103.
- [3] SHEN P, YUE Y, PARK Y. A living model for obesity and aging research: *Caenorhabditis elegans* [J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2018, 58(5): 741–754.
- [4] 李雪婵, 韩乐, 王雪文, 等. 啮齿类动物衰老模型研究新进展 [J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(12): 1605–1609.
- LI X C, HAN L, WANG X W, et al. Research progress in aging rodent models [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(12): 1605–1609.
- [5] 尹丹阳, 胡怡, 史仍飞. 动物衰老模型的研究进展 [J]. 实验动物与比较医学, 2023, 43(2): 156–162.
- YIN D Y, HU Y, SHI R F. Advances in animal aging models [J]. Lab Anim Comp Med, 2023, 43(2): 156–162.
- [6] KIRCHWEGGER B, ZWIRCHMAYR J, GRIENKE U, et al. The role of *Caenorhabditis elegans* in the discovery of natural products for healthy aging [J]. Nat Prod Rep, 2023, 40(12): 1849–1873.
- [7] YUAN J, CHANG S Y, YIN S G, et al. Two conserved epigenetic regulators prevent healthy ageing [J]. Nature, 2020, 579(7797): 118–122.
- [8] LEE H, LEE S V. Recent progress in regulation of aging by insulin/IGF-I signaling in *Caenorhabditis elegans* [J]. Mol Cells, 2022, 45(11): 763–770.
- [9] LOO J, SHAH BANA M A F, TAN J K, et al. Effect of dietary restriction on health span in *Caenorhabditis elegans*: a systematic review [J]. Exp Gerontol, 2023, 182: 112294.
- [10] PIPER M D W, PARTRIDGE L. *Drosophila* as a model for ageing [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2018, 1864(9): 2707–2717.
- [11] QU Q, CHEN Y, WANG Y, et al. Lithocholic acid phenocopies anti-ageing effects of calorie restriction [J]. Nature, 2025, 643(8070): 192–200.
- [12] LU T C, BRBIĆ M, PARK Y J, et al. Aging Fly Cell Atlas identifies exhaustive aging features at cellular resolution [J]. Science, 2023, 380(6650): eadg0934.
- [13] POST S, LIAO S, YAMAMOTO R, et al. *Drosophila* insulin-like-like peptide dilp1 increases lifespan and glucagon-like Akh expression epistatic to dilp2 [J]. Aging Cell, 2019, 18(1): e12863.
- [14] MISHRA D, KANNAN K, MEADOWS K, et al. INDY-from flies to worms, mice, rats, non-human Primates, and humans [J]. Front Aging, 2021, 2: 782162.
- [15] MITCHELL S J, SCHEIBYE-KNUDSEN M, LONGO D L, et al. Animal models of aging research: implications for human aging and age-related diseases [J]. Annu Rev Anim Biosci, 2015, 3: 283–303.
- [16] YUAN R, PETERS L L, PAIGEN B. Mice as a mammalian model for research on the genetics of aging [J]. Ilar j, 2011, 52(1): 4–15.
- [17] TAKEDA T, MATSUSHITA T, KUROZUMI M, et al. Pathobiology of the senescence-accelerated mouse (SAM)

- [J]. Exp Gerontol, 1997, 32(1/2): 117-127.
- [18] TAKEDA T, HOSOKAWA M, HIGUCHI K. Senescence-accelerated mouse (SAM): a novel murine model of senescence [J]. Exp Gerontol, 1997, 32(1/2): 105-109.
- [19] MORI M, HIGUCHI K. The senescence-accelerated mouse as a model for geriatrics and aging biology [J]. Nihon Yakurigaku Zasshi, 2019, 153(4): 179-185.
- [20] 于建春, 韩景献. 快速老化痴呆模型小白鼠 SAMP8 和 SAMP10 老化特征及其相关研究进展 [J]. 实验动物科学与管理, 2004, 21(3): 51-57.
- YU J C, HAN J X. Aging characteristics and related research progress of SAMP8 and SAMP10 in rapidly aging dementia model mice [J]. Lab Anim Sci Adm, 2004, 21(3): 51-57.
- [21] ONG J, SASAKI K, FERDOUSI F, et al. Senescence accelerated mouse-prone 8: a model of neuroinflammation and aging with features of sporadic Alzheimer's disease [J]. Stem Cells, 2025, 43(2): sxae091.
- [22] FU M, LIANG X, ZHANG X, et al. Astaxanthin delays brain aging in senescence-accelerated mouse prone 10: inducing autophagy as a potential mechanism [J]. Nutr Neurosci, 2023, 26(5): 445-455.
- [23] OTA H, KODAMA A. Dasatinib plus quercetin attenuates some frailty characteristics in SAMP10 mice [J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 2425.
- [24] 高琳娜, 毕明刚. 快速老化小鼠 SAMP10 的老化特征及其研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2012, 28(9): 1196-1199.
- GAO L N, BI M G. Aging characteristics and progress in studies on senescence accelerated mouse prone 10 (SAMP10) [J]. Chin Pharmacol Bull, 2012, 28(9): 1196-1199.
- [25] CISNEROS B, GARCÍA-AGUIRRE I, DE ITA M, et al. Hutchinson-gilford progeria syndrome: cellular mechanisms and therapeutic perspectives [J]. Arch Med Res, 2023, 54(5): 102837.
- [26] KOBLAN L W, ERDOS M R, WILSON C, et al. *In vivo* base editing rescues Hutchinson-Gilford progeria syndrome in mice [J]. Nature, 2021, 589(7843): 608-614.
- [27] AHMED M S, IKRAM S, BIBI N, et al. Hutchinson-gilford progeria syndrome: a premature aging disease [J]. Mol Neurobiol, 2018, 55(5): 4417-4427.
- [28] 周玲, 范润哥, 李东明, 等. 核纤层蛋白病小鼠模型的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(9): 103-110.
- ZHOU L, FAN R G, LI D M, et al. Advances in laminopathy-related mouse models [J]. Chin J Comp Med, 2020, 30(9): 103-110.
- [29] YANG S H, BERGO M O, TOTH J I, et al. Blocking protein farnesyltransferase improves nuclear blebbing in mouse fibroblasts with a targeted Hutchinson-Gilford progeria syndrome mutation [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102(29): 10291-10296.
- [30] YANG S H, ANDRES D A, SPIELMANN H P, et al. Progerin elicits disease phenotypes of progeria in mice whether or not it is farnesylated [J]. J Clin Invest, 2008, 118(10): 3291-3300.
- [31] ZAGHINI A, SARLI G, BARBONI C, et al. Long term breeding of the Lmna G609G progeric mouse: Characterization of homozygous and heterozygous models [J]. Exp Gerontol, 2020, 130: 110784.
- [32] KURO-O M, MATSUMURA Y, AIZAWA H, et al. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing [J]. Nature, 1997, 390(6655): 45-51.
- [33] MATSUMURA Y, AIZAWA H, SHIRAKI-IIDA T, et al. Identification of the human klotho gene and its two transcripts encoding membrane and secreted klotho protein [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1998, 242(3): 626-630.
- [34] DANESHGAR N, LAN R, REGNIER M, et al. Klotho enhances diastolic function in aged hearts through Sirt1-mediated pathways [J]. Geroscience, 2024, 46(5): 4729-4741.
- [35] SATOH M, NAGASU H, MORITA Y, et al. Klotho protects against mouse renal fibrosis by inhibiting Wnt signaling [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2012, 303(12): F1641-F1651.
- [36] DUBNOV S, BENNETT E R, YAYON N, et al. Knockout of the longevity gene Klotho perturbs aging and Alzheimer's disease-linked brain microRNAs and tRNA fragments [J]. Commun Biol, 2024, 7(1): 720.
- [37] 赵长安, 刘素彩. Klotho 基因及其生物学效应 [J]. 国外医学(生理、病理科学与临床分册), 2001, 21(5): 329-331.
- ZHAO C A, LIU S C. Klotho gene and its biological effect [J]. Foreign Med Sci (Sect Pathophysiol Clin Med), 2001, 21(5): 329-331.
- [38] LU Y, YANG J, WU Q, et al. The role and molecular pathways of SIRT6 in senescence and age-related diseases [J]. Adv Biol, 2025, 9(4): e2400469.
- [39] PESHTI V, OBOLENSKY A, NAHUM L, et al. Characterization of physiological defects in adult SIRT6^{-/-} mice [J]. PLoS One, 2017, 12(4): e0176371.
- [40] 龚国清, 徐赓本. 小鼠衰老模型研究 [J]. 中国药科大学学报, 1991, 22(2): 101-103.
- GONG G Q, XU F B. Study of aging model in mice [J]. J Chin Pharm Univ, 1991, 22(2): 101-103.
- [41] 洪晶, 张娅俐, 闫莎莎, 等. D-半乳糖诱导衰老小鼠模型研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(3): 136

- 142.
HONG J, ZHANG Y L, YAN S S, et al. Research progress of aging mouse model induced by D- galactose [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(3): 136-142.
- [42] MA Y, WANG X, LI X, et al. COP-22 alleviates D- galactose-induced brain aging by attenuating oxidative stress, inflammation, and apoptosis in mice [J]. Mol Neurobiol, 2024, 61(9): 6708-6720.
- [43] HUANG N, CHEN H, GONG H, et al. SeHed, a novel gene expression system with stress-evoked hydrogen peroxide elimination property and anti-aging effect [J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 235.
- [44] YU F, MA J, XU K, et al. Effects of liver X receptor in O₃- induced airway inflammation and remodeling in mice [J]. J Thorac Dis, 2024, 16(8): 5005-5017.
- [45] FENG R, HE W, OCHI H. A new murine oxidative stress model associated with senescence [J]. Mech Ageing Dev, 2001, 122(6): 547-559.
- [46] 幸浩洋, 胡新珉, 刘鸿莲, 等. O₃ 衰老小鼠模型的 DNA 损伤研究 [J]. 华西医科大学学报, 2001, 32(2): 229-231.
XING H Y, HU X M, LIU H L, et al. Study on DNA oxidative damage of O₃ aging model in mice [J]. J West Chin Univ Med Sci, 2001, 32(2): 229-231.
- [47] CHOUKRALLAH M A, HOENG J, PEITSCH M C, et al. Lung transcriptomic clock predicts premature aging in cigarette smoke-exposed mice [J]. BMC Genomics, 2020, 21(1): 291.
- [48] HOU H, CHAI Y, ZHANG T, et al. Long-term smoking contributes to aging frailty and inflammatory response [J]. Biomol Biomed, 2025, 25(7): 1647-1662.
- [49] SALMINEN A, KAARNIRANTA K, KAUPPINEN A. Photoaging: UV radiation-induced inflammation and immunosuppression accelerate the aging process in the skin [J]. Inflamm Res, 2022, 71(7/8): 817-831.
- [50] 赖梓漩, 宋雨轩, 段雪伟, 等. 构树花粗多糖对紫外线诱导小鼠皮肤光损伤的保护作用及机制研究 [J]. 日用化学工业, 2024, 54(9): 1069-1077.
LAI Z X, SONG Y X, DUAN X W, et al. The protective effect and mechanism of crude polysaccharide from Broussonetia papyrifera flower on UV-induced skin photodamage [J]. Chin Surfactant Deterg Cosmet, 2024, 54(9): 1069-1077.
- [51] 陈颖, 赵菊花, 杨羽, 等. 茶多酚调节 AMPK/SIRT1/PGC-1 信号通路对光老化小鼠模型氧化损伤的影响 [J]. 西部医学, 2025, 37(2): 205-211.
CHEN Y, ZHAO J H, YANG Y, et al. Effect of tea polyphenol on oxidative damage in a photoaging mouse model by regulating AMPK/SIRT1/PGC-1 signaling pathway [J]. Med J West Chin, 2025, 37(2): 205-211.
- [52] WANG Q Q, YIN G, HUANG J R, et al. Ionizing radiation-induced brain cell aging and the potential underlying molecular mechanisms [J]. Cells, 2021, 10(12): 3570.
- [53] BASURCO L, ABELLANAS M A, PURNAPATRE M, et al. Chronological versus immunological aging: immune rejuvenation to arrest cognitive decline [J]. Neuron, 2025, 113(1): 140-153.
- [54] 徐婷, 张存泰. 免疫衰老和老年营养 [J]. 中国临床保健杂志, 2023, 26(4): 446-451.
XU T, ZHANG C T. Immune aging and nutrition for the elderly [J]. Chin J Clin Healthc, 2023, 26(4): 446-451.
- [55] DUTARTRE P, PASCAL M. Thymectomy at weaning. An accelerated aging model for the mouse immune system [J]. Mech Ageing Dev, 1991, 59(3): 275-289.
- [56] BUCKLEY D J, SHARMA S, JOSEPH B, et al. Early life thymectomy induces arterial dysfunction in mice [J]. Geroscience, 2024, 46(1): 1035-1051.
- [57] LAGUNAS-RANGEL F A. Naked mole-rat hyaluronan [J]. Biochimie, 2024, 220: 58-66.
- [58] 江廷磊, 赵华斌, 何彪, 等. 中国蝙蝠生物学研究进展及其保护对策 [J]. 兽类学报, 2020, 40(6): 539-559.
JIANG T L, ZHAO H B, HE B, et al. Research progress of bat biology and conservation strategies in China [J]. Acta Theriol Sin, 2020, 40(6): 539-559.
- [59] LAGUNAS-RANGEL F A. Why do bats live so long? — Possible molecular mechanisms [J]. Biogerontology, 2020, 21(1): 1-11.
- [60] WANG X, JIA J K, WANG Q, et al. Myotis bat STING attenuates aging-related inflammation in female mice [J]. Zool Res, 2024, 45(5): 961-971.

[收稿日期] 2025-03-03