

## 细胞衰老在正常妊娠及胎盘衰老中的作用与机制

高岩岩<sup>1</sup> 熊丽玲<sup>2△</sup>

1.电子科技大学医学院附属妇女儿童医院（成都市妇女儿童中心医院）产科，四川成都，610031；2.同济大学附属东方医院产科，上海，200120

**【摘要】**细胞衰老是由多通路介导的不可逆细胞周期停滞状态，参与调控多种生理病理过程。细胞衰老在胚胎着床、蜕膜成熟、胎盘发育及分娩启动等正常妊娠环节中发挥重要生理作用。胎盘作为妊娠核心器官，其生理性衰老是妊娠晚期的正常进程，而胎盘早衰则与子痫前期、胎儿生长受限等不良妊娠结局密切相关。本文对细胞衰老的特征、其在正常妊娠中的生理功能、以及胎盘衰老的关键分子调控网络进行综述。

**【关键词】**细胞衰老，胎盘衰老，端粒缩短，氧化应激，线粒体功能障碍

**【中图分类号】** R714.2

10.12201/bmr.202605.00096V1

标注<sup>△</sup>的为通讯作者

细胞衰老是一种关键的应激反应程序，参与胚胎发育、伤口愈合、衰老及免疫调控过程。研究表明，细胞衰老可与凋亡协同作用，由高水平的细胞周期

**【通讯作者】**熊丽玲，[1029750177@qq.com](mailto:1029750177@qq.com)

**【基金项目】**2022年国家自然科学基金（编号：82201864）

名称：衰老蜕膜细胞来源脂质代谢物经调控LATS1损害滋养细胞侵袭能力在高龄不良妊娠结局发生中的机制研究

蛋白依赖性激酶抑制因子 1A（cyclin-dependent kinase inhibitor 1A, p21）和/或细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子 2A（cyclin-dependent kinase inhibitor 2A, p16）以及肿瘤抑制蛋白 p53（tumor suppressor protein p53, p53）和/或视网膜母细胞瘤抑癌蛋白所介导，形成一种基本不可逆的细胞周期停滞状态<sup>[1]</sup>。细胞衰老存在于整个妊娠过程中，随着妊娠进展，胎盘不断老化并在分娩后被丢弃，而胎盘衰老是由滋养细胞衰老介导的，目前具体分子机制尚不清楚<sup>[2]</sup>。胎盘过早衰老和退行性改变会影响胎盘的功能，最终导致不良妊娠结局，包括子痫前期（pre-eclampsia, PE）、胎儿生长受限（fetal growth restriction, FGR）等<sup>[3]</sup>。

## 1. 细胞衰老的特征

细胞衰老最初被认为是生物体衰老过程中正常细胞复制的结果。随着细胞增殖分裂次数增加，端粒逐渐缩短，达到临界阈值后便会激活脱氧核糖核酸（deoxyribonucleic acid, DNA）损伤反应通路，最终诱发 p53 依赖性细胞周期阻滞。进一步研究发现，不可修复的 DNA 损伤、癌基因激活或抑癌基因失活、氧化应激、化疗、线粒体功能障碍或表观遗传学变化等多种不利的内源性或外源性刺激均可诱发病理性细胞衰老，即细胞早衰<sup>[4]</sup>。衰老细胞通常比同谱系增殖细胞大，呈扁平形态，同时衰老相关  $\beta$  半乳糖苷酶染色增加，反应性溶酶体增多<sup>[5]</sup>。衰老细胞可分泌多种细胞因子，包括白介素（interleukin, IL）、趋化因子、生长因子和基质金属蛋白酶。衰老细胞这种促炎、促凋亡的旁分泌活性被称为衰老相关分泌表型（senescence-associated secretory phenotype, SASP）。研究表明，SASP 具有双重作用：急性细胞衰老会短暂产生 SASP 相关因子，招募免疫细胞以快速清除衰老细胞，从而促进胚胎发育、创伤愈合等组织重塑过程<sup>[6]</sup>。然而，过度的细胞衰老或清除功能受损会导致慢性衰老，此时持续产生的 SASP 通过分泌 IL-1 $\beta$ 、IL-1、IL-6、IL-8 等细胞因子放大局部炎症反应，进而激活核因子  $\kappa$ B 和 Janus 激酶/信号转导与转录激活因子信号通路，形成促炎性微环境，促进衰老<sup>[7]</sup>。另外，SASP 可通过分泌趋化因子招募巨噬细胞、T 细胞、自然杀伤细胞等免疫细胞，进一步释放大量炎症因子与活性氧（reactive oxygen species, ROS），从而加剧局部及全身炎症反应<sup>[8]</sup>。

## 2. 细胞衰老在正常妊娠中的生理作用

正常妊娠全程伴随受控的细胞衰老，是母胎界面重塑、胎盘功能成熟与分娩启动的关键生理程序。排卵后子宫内膜基质细胞在升高的孕激素作用下逐渐分化为蜕膜基质细胞，此过程也称为“蜕膜化”<sup>[9]</sup>。研究发现，蜕膜化过程中存在细胞衰老，表现为  $\beta$  半乳糖苷酶活性升高以及 p53、p16 表达增加<sup>[10]</sup>。蜕膜化过程顺利对胚胎着床、胎盘血管生成、母胎免疫耐受等至关重要。可控的蜕膜

衰老可调节滋养细胞侵袭程度，与子宫内膜容受性的建立存在密切的关系。失调的衰老可能导致蜕膜化缺陷，进而引发着床失败和复发性流产等妊娠并发症<sup>[9]</sup>。胎盘是介导母体与胎儿之间的营养物质及代谢废物交换的重要器官。胎盘绒毛由两种滋养层细胞构成：细胞滋养层细胞与合体滋养层细胞。随着孕周推进，合体滋养层细胞会融合吞噬细胞滋养层细胞，这一现象被称为合胞体融合，是胎盘形成与功能成熟的必需环节，已有证据表明该过程中存在细胞衰老<sup>[11]</sup>。随着孕周增加，健康胎盘中的衰老标志物水平会随之升高。例如，足月胎盘中 p21 和 p16 表达显著增加，环鸟苷酸-腺苷酸水平也同步上升。细胞衰老进程中，核损伤与线粒体破裂会导致大量 DNA 片段释放至胞质，进而刺激细胞合成环鸟苷酸-腺苷酸，因此，环鸟苷酸-腺苷酸可作为胞质 DNA 产生的特征性标志。异常累积的胞质 DNA 激活下游炎症信号，诱导细胞产生 SASP，推动炎症与衰老进展<sup>[12]</sup>。研究发现，足月妊娠时胎盘生理性衰老分泌的 SASP 联合高迁移率族蛋白 B1、游离胎儿端粒片段等损伤相关分子模式，可诱发局部炎症反应，进而激活子宫肌层，成为分娩启动的重要触发因素<sup>[13]</sup>。

10.12201/bmr.202605.00096V1

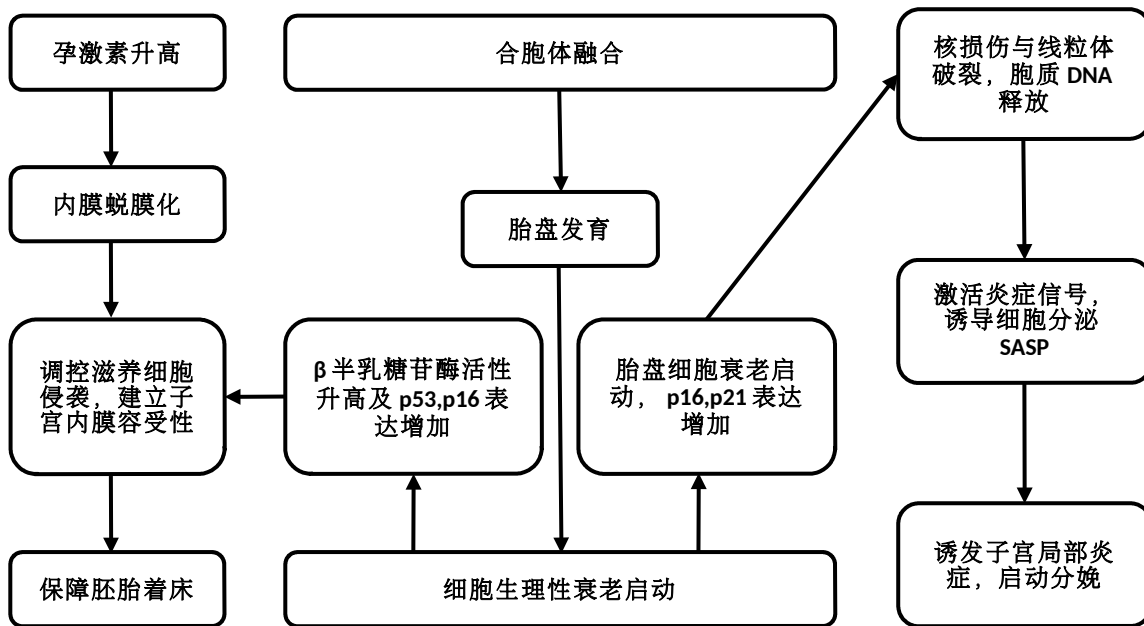


图 1 正常妊娠伴随细胞衰老

### 3. 胎盘衰老相关分子机制

胎盘可能会因多种因素而提前衰老，这些因素包括端粒缩短和 DNA 损伤、氧化应激、线粒体功能障碍、抗衰老蛋白表达异常等，且这些因素相互关联，共同导致胎盘衰老。

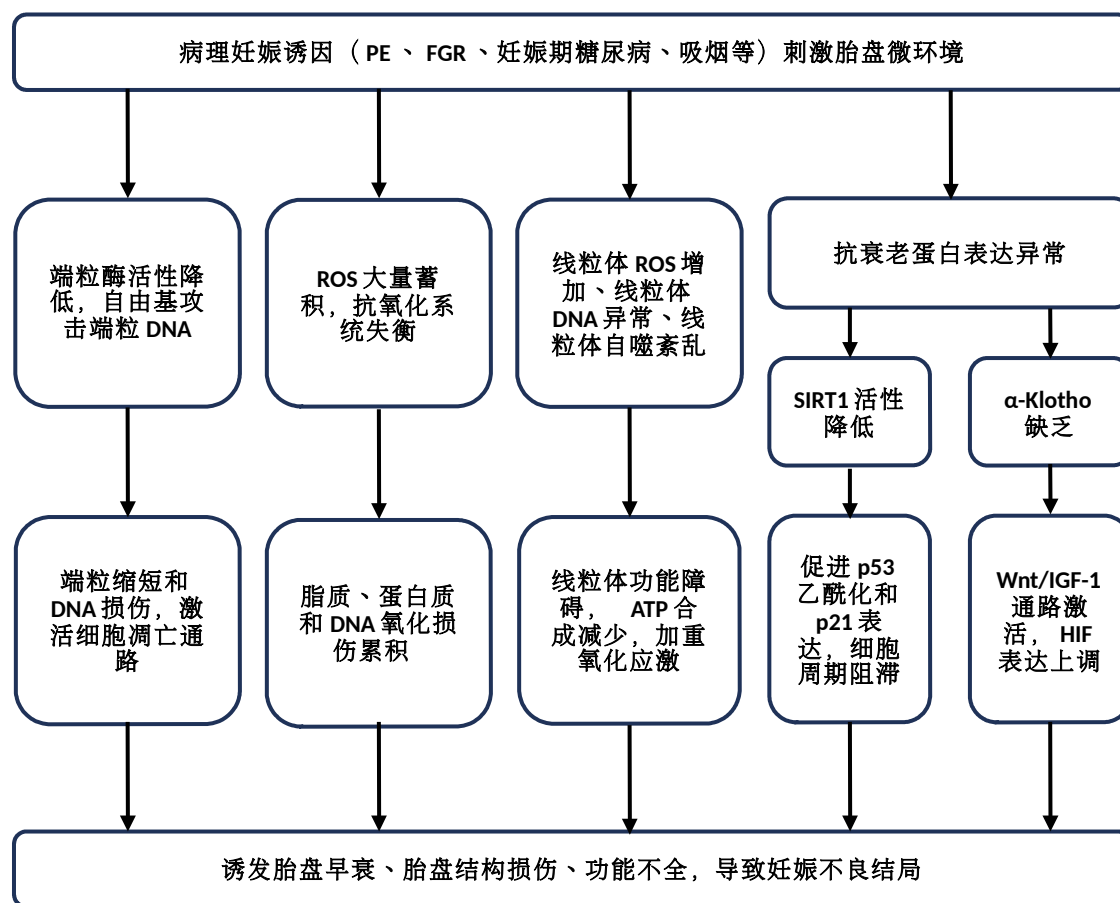


图 2 胎盘衰老相关分子机制

### 3.1 端粒缩短和 DNA 损伤

端粒是染色体末端的 DNA 重复序列 (TTAGGG) 和蛋白质复合体, 其主要功能是保护染色体的两端不受 DNA 损伤机制的影响, 从而维持染色体的稳定和完整性。在正常细胞分裂过程中, 由于 DNA 聚合酶无法完全复制线性染色体的末端, 端粒 DNA 会随着细胞分裂逐渐缩短。当端粒缩短至临界长度时, 其保护结构会被破坏, 导致 DNA 末端暴露并引发 DNA 损伤应答, 最终激活细胞衰老通路<sup>[14]</sup>。端粒长度由端粒酶调控, 端粒酶是一种由核糖核酸 (ribonucleic acid, RNA) 和蛋白质组成的逆转录酶, 能够以自身 RNA 亚单位为模板合成端粒 DNA, 从而维持端粒长度, 减少染色体损伤<sup>[15]</sup>。研究发现, 端粒长度在囊胚阶段 (受精后约第 5 天) 显著延伸至峰值, 随着妊娠进展, 胎盘组织中的端粒酶活性下降, 端粒长度逐渐缩短, 伴随 p38 丝裂原活化蛋白激酶的进行性激活, 联合持续存在活性 p53, 共同作用于下游细胞周期调控因子 p21, 诱发细胞衰老。衰老细胞分泌 SASP 等促炎因子可诱发宫缩, 为分娩做准备<sup>[16-17]</sup>。妊娠相关病理情况下, 如 PE、FGR、妊娠期糖尿病等, 胎盘组织面临应激及缺氧状态, 端粒

酶活性会降低或缺失，自由基会直接攻击端粒 DNA，导致端粒明显缩短，诱发胎盘早衰。另外，环境污染、高温、镉等重金属也会降低端粒酶活性<sup>[18]</sup>。

### 3.2 氧化应激

氧化应激是指机体在代谢过程中，ROS 产生与抗氧化系统清除能力之间失衡，导致 ROS 过度累积，抗氧化防御能力下降或相对不足，并随之对蛋白质、脂质和 DNA 等生物分子造成损害的病理状态，最终导致衰老。妊娠本身是一种氧化应激状态，由于胎盘线粒体代谢活性的增强，以及胎儿生长发育使机体代谢需求显著升高，进而导致 ROS 生成增加<sup>[19]</sup>。妊娠早期囊胚着床与胎盘形成类似于宫内“开放性伤口”，其伴随的炎症反应对内膜修复、清除细胞碎片至关重要。这种全身性炎症会导致孕早期氧化应激水平升高，胎盘中由还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶产生的 ROS 通过激活核因子  $\kappa$ B，调节局部血管生成，在正常的胎盘床建立中发挥重要作用。孕中晚期为适应胎儿快速生长而维持氧化还原平衡，分娩前炎症反应再次增强以促进子宫收缩及胎儿和胎盘娩出<sup>[20]</sup>。母亲吸烟、妊娠期糖尿病、FGR、PE 以及流产等病理性妊娠中，胎盘的氧化应激水平会显著升高<sup>[21]</sup>。通常情况下，氧化应激会促使抗氧化活性上调。然而，持续且强烈的氧化应激会导致抗氧化物质被消耗、含量下降，进而影响胎盘的抗氧化能力及相关还原系统。氧化应激对胎盘组织内脂质、蛋白质和 DNA 造成的损伤累积到一定程度可诱发胎盘早衰，导致胎盘功能不全<sup>[22]</sup>。

### 3.3 线粒体功能障碍

衰老的自由基学说阐明了线粒体功能、ROS 生成与细胞衰老启动之间的关联：线粒体是 ROS 的主要来源，当线粒体功能障碍时，ROS 生成过量，超出细胞抗氧化系统的清除能力时，会直接损伤线粒体 DNA 及电子传递链蛋白，降低膜电位，破坏线粒体结构，引发细胞氧化应激及一系列炎症反应，最终导致细胞衰老<sup>[23]</sup>。胎盘的正常成熟依赖线粒体精准的形态与功能转化，其中，细胞滋养层中的线粒体呈卵圆形，具有结构清晰的线粒体嵴，拥有活跃的电子传递链，能产生大量三磷酸腺苷（adenosine triphosphate, ATP）；合体滋养层的线粒体则呈点状，具有代谢活性，表现为胆固醇侧链裂解酶表达上调，胆固醇向孕烯醇酮的转化增强，孕烯醇酮是孕酮生物合成的前体，而孕酮对维持正常妊娠至关重要<sup>[24]</sup>。研究发现，除了 ROS，线粒体 DNA 拷贝数异常及基因突变、线粒体自噬异常均可导致线粒体功能障碍。线粒体 DNA 突变可导致呼吸链复合物亚基编码基因异常，使呼吸链复合物组装和功能受损，从而降低线粒体 ATP 的生成效率，并且通过损害烟酰胺腺嘌呤二核苷酸氧化还原平衡加剧衰老<sup>[25]</sup>。线粒体自噬是一种维持线粒体质量、清除突变线粒体 DNA 并确保线粒体稳态的保护机制。线粒体功能障碍所产生的过量 ROS 可激活 p53 和腺苷酸活化蛋白激酶，通

过抑制雷帕霉素靶蛋白信号通路，激活自噬的关键标志物如微管相关蛋白轻链 3II（[microtubule-associated protein light chain 3 II](#), LC3II）、贝克林 1 及自噬相关蛋白复合物，从而启动自噬。胎盘线粒体自噬异常可增加 ROS 的产生，加重氧化应激损伤，诱发胎盘衰老<sup>[26]</sup>。

### 3.4 抗衰老蛋白表达异常

既往研究表明，一些公认的衰老相关调控蛋白，如沉默信息调节因子相关蛋白家族（[silent information regulator family](#), SIRT）、端粒酶等，均可参与调节细胞衰老，但目前调控滋养细胞衰老的关键因子尚未明确<sup>[27]</sup>。SIRT1 是一种依赖烟酰胺腺嘌呤二核苷酸的去乙酰化酶，在代谢、免疫反应、细胞炎症、自噬及衰老等多种生物学事件中发挥关键作用。SIRT1 通过依赖氧化型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸的去乙酰化作用调控部分自噬相关蛋白，如转录因子 EB、LC3-II 等，促进滋养层细胞自噬，预防过氧化氢诱导的氧化应激和细胞凋亡。SIRT1 也可通过激活转录因子 E2 相关因子 2 增强细胞对氧化应激的应对能力，并通过去乙酰化核因子  $\kappa$ B 抑制炎症反应<sup>[28]</sup>。熊丽玲<sup>[29]</sup>等发现在高龄孕妇足月胎盘中，SIRT1 表达水平显著低于年轻孕妇胎盘，SIRT1 活性降低会促进 p53 乙酰化和 p21 表达，导致胎盘早衰，并通过增加波形蛋白的乙酰化程度，损害滋养层细胞的迁移和侵袭能力，导致胎盘功能不良。另外，有临床研究发现与孕期无并发症女性的胎盘组织相比，子痫前期患者的胎盘组织中  $\alpha$ -Klotho 蛋白水平降低，端粒长度也缩短<sup>[30]</sup>。Klotho 最初是在小鼠体内被发现的一种具有抗衰老作用的蛋白质。 $\alpha$ -Klotho 主要在肾脏和大脑中产生，在胎盘合体滋养层中也有少量产生<sup>[31]</sup>。目前研究发现  $\alpha$ -Klotho 可通过以下途径参与胎盘衰老：① Wnt/ $\beta$ -连环蛋白在胚胎发生、细胞分化、增殖和凋亡中发挥着基础性作用。 $\alpha$ -Klotho 可抑制 Wnt 信号通路的激活，而  $\alpha$ -Klotho 缺乏会通过持续激活 Wnt 信号通路并促进细胞因子转录，导致干细胞衰老；②胰岛素样生长因子-1（[insulin-like growth factor 1](#), IGF1）对胎儿细胞的增殖、分化和凋亡有直接影响，且 IGF1 的血清浓度与胎儿生长及身长之间存在明确关联， $\alpha$ -Klotho 通过抑制 IGF-1 信号通路减少胎盘的氧化应激并对抗衰老；③缺氧诱导因子（[hypoxia-inducible factor](#), HIF）是异二聚体转录因子，也是机体应对缺氧时分子反应的主要调节因子，参与子痫前期、胎盘老化和早产的发生。在胎盘发育早期，HIF 会被诱导产生，它是调控胎盘功能的关键因子之一，而  $\alpha$ -Klotho 缺乏会导致 HIF 表达增加，从而启动凋亡相关基因，诱发胎盘衰老<sup>[30,32-34]</sup>。

## 4. 小结

细胞衰老在妊娠中具有双重作用：生理状态下，适量衰老调控胎盘发育、血管重塑和分娩启动，保障妊娠顺利进展；病理状态下，胎盘过早或异常衰老，

是 PE、FGR、早产等不良结局的关键驱动因素。胎盘衰老并非单一机制独立作用的结果，而是端粒缩短和 DNA 损伤、氧化应激、线粒体功能障碍、抗衰老蛋白表达异常等多种机制相互交织、协同作用的复杂过程。深入研究这些机制，有助于早期识别高危人群，采取针对性的干预措施，改善妊娠结局。

### 【参考文献】

- [1] VAN DEURSEN J M. The role of senescent cells in ageing[J]. *Nature*, 2014, 509(7501): 439-446.
- [2] RAWLINGS T M, MAKWANA K, TAYLOR D M, et al. Modelling the impact of decidual senescence on embryo implantation in human endometrial assembloids[J]. *eLife*, 2021, 10: e69603.
- [3] DE GRAAFF E, BARTLETT K, SADLER L, et al. Placental pathology findings in perinatal deaths from 28 weeks gestation in Aotearoa New Zealand[J]. *Placenta*, 2023, 138: 97-108.
- [4] ZHANG L, PITCHER L E, YOUSEFZADEH M J, et al. Cellular senescence: a key therapeutic target in aging and diseases[J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(15): e158450.
- [5] HUANG W, HICKSON L J, EIRIN A, et al. Cellular senescence: the good, the bad and the unknown[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2022, 18(10): 611-627.
- [6] OHTANI N. The roles and mechanisms of senescence-associated secretory phenotype (SASP): can it be controlled by senolysis?[J]. *Inflamm Regen*, 2022, 42(1): 11.
- [7] ACOSTA J C, BANITO A, WUESTEFELD T, et al. A complex secretory program orchestrated by the inflammasome controls paracrine senescence[J]. *Nat Cell Biol*, 2013, 15(8): 978-990.
- [8] KLEPACKI H, KOWALCZUK K, ŁEPKOWSKA N, et al. Molecular regulation of SASP in cellular senescence: therapeutic implications and translational challenges[J]. *Cells*, 2025, 14(13): 942.
- [9] DERYABIN P I, BORODKINA A V. Stromal cell senescence contributes to impaired endometrial decidualization and defective interaction with trophoblast cells[J]. *Hum Reprod*, 2022, 37(7): 1505-1524.
- [10] ZENG S, LIANG Y, LAI S, et al. TNF $\alpha$ /TNFR1 signal induces excessive senescence of decidual stromal cells in recurrent pregnancy loss[J]. *J Reprod Immunol*, 2023, 155: 103776.
- [11] FARFÁN-LABONNE B, LEFF-GELMAN P, PELLÓN-DÍAZ G, et al. Cellular senescence in normal and adverse pregnancy[J]. *Reprod Biol*, 2023, 23(1): 100734.
- [12] DOU Z X, KREILING J A, HEYNEN-GENEL S, et al. Cytosolic DNA crosstalk in senescence: a new axis of inflammatory signaling?[J]. *EMBO J*, 2025, 44(19): 5239-5243.
- [13] MENON R, BEHNIA F, POLETTINI J, et al. Placental membrane aging and HMGB1 signaling associated with human parturition[J]. *Aging*, 2016, 8(2): 216-229.
- [14] LIAO P, YAN B, WANG C, et al. Telomeres: dysfunction, maintenance, aging and cancer[J]. *Aging Dis*, 2023, 15(6): 2595-2631.
- [15] CHAKRAVARTI D, LABELLA K A, DEPINHO R A. Telomeres: history, health, and hallmarks of aging[J]. *Cell*, 2021, 184(2): 306-322.
- [16] ONAT T, ÇALTEKIN M D, INANDIKLIOGLU N, et al. Telomere length in idiopathic recurrent pregnancy loss[J]. *Z Geburtsh Neonatol*, 2021, 225(2): 119-124.
- [17] BONNEY E A, KREBS K, SAADE G, et al. Differential senescence in feto-maternal tissues during mouse pregnancy[J]. *Placenta*, 2016, 43: 26-34.
- [18] KOHLRAUSCH F B, KEEFE D L. Telomere erosion as a placental clock: from placental pathologies to adverse pregnancy outcomes[J]. *Placenta*, 2020, 97: 101-107.
- [19] FUKASE M, WATANABE N, YAMANOUCI K, et al. The change of oxidative stress in maternal blood during pregnancy[J]. *Reprod Sci*, 2022, 29(9): 2580-2585.
- [20] JIANG C, CHEN M, WU Y, et al. Longitudinal changes of oxidative stress and PON1 lactonase activity and status in older pregnant women undergoing assisted reproductive technology: a prospective nested case-control study[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2023, 21(1): 97.
- [21] JOO E H, KIM Y R, KIM N, et al. Effect of endogenic and exogenic oxidative stress triggers on adverse pregnancy outcomes: preeclampsia, fetal growth restriction, gestational diabetes mellitus and preterm birth[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(18): 10122.
- [22] ZHANG C, GUO Y, YANG Y, et al. Oxidative stress on vessels at the maternal-fetal interface for female reproductive system disorders: update[J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1118121.
- [23] PASSOS J F, VON ZGLINICKI T. Oxygen free radicals in cell senescence: are they signal transducers?[J]. *Free Radic Res*, 2006, 40(12): 1255-1262.

- [24] FISHER J, MCKEATING D R, PENNELL E N, et al. Mitochondrial isolation, cryopreservation and preliminary biochemical characterisation from placental cytotrophoblast and syncytiotrophoblast[J]. *Placenta*, 2019, 82: 1-4.
- [25] ZHU Z, XU W, LIU L. Ovarian aging: mechanisms and intervention strategies[J]. *Med Rev*, 2022, 2(6): 590-610.
- [26] WANG C, LI A, ZHANG C, et al. Neutrophil extracellular traps aggravate placental injury in OAPS by facilitating activation of BNIP3 mediated mitophagy[J]. *Free Radic Biol Med*, 2025, 235: 109-123.
- [27] GARCÍA-PRAT L, MARTÍNEZ-VICENTE M, PERDIGUERO E, et al. Autophagy maintains stemness by preventing senescence[J]. *Nature*, 2016, 529(7584): 37-42.
- [28] WĄTROBA M, SZEWCZYK G, SZUKIEWICZ D. The role of sirtuin-1 (SIRT1) in the physiology and pathophysiology of the human placenta[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(22): [16210](#).
- [29] XIONG L, YE X, CHEN Z, et al. Advanced maternal age-associated SIRT1 deficiency compromises trophoblast epithelial-mesenchymal transition through an increase in vimentin acetylation[J]. *Aging Cell*, 2021, 20(10): [e13491](#).
- [30] FRANKLIN A D, SAQIBUDDIN J, STEPHENS K, et al. Cord blood alpha klotho is decreased in small for gestational age preterm infants with placental lesions of accelerated aging[J]. *Placenta*, 2019, 87: 1-7.
- [31] CHEN Z, XIONG L, JIN H, et al. Advanced maternal age causes premature placental senescence and malformation via dysregulated  $\alpha$ -Klotho expression in trophoblasts[J]. *Aging Cell*, 2021, 20(7): [e13417](#).
- [32] MUÑOZ-CASTAÑEDA J R, RODELO-HAAD C, PENDON-RUIZ DE MIER M V, et al. Klotho/FGF23 and Wnt signaling as important players in the comorbidities associated with chronic kidney disease[J]. *Toxins*, 2020, 12(3): [185](#).
- [33] PRUD'HOMME G J, KURT M, WANG Q. Pathobiology of the klotho antiaging protein and therapeutic considerations[J]. *Front Aging*, 2022, 3: [931331](#).
- [34] ALBOGAMI S M, AL-KURAI SHY H M, AL-MIAHY T J, et al. Hypoxia-inducible factor 1 and preeclampsia: a new perspective[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2022, 24(12): 687-692.