

多组学视角下的衰老研究

闫荣^{1,2,3*}, 唐聪敏^{1,2,3}, 邢艳秋^{1,2#}

¹山东大学齐鲁医院老年医学科, 山东 济南

²山东省心血管疾病蛋白质组学重点实验室, 山东 济南

³山东大学第一临床学院, 山东 济南

收稿日期: 2024年3月11日; 录用日期: 2024年4月4日; 发布日期: 2024年4月12日

摘要

衰老是生命过程中的一个自然而不可逆转的现象, 随着时间推移, 生物体的生理功能会逐渐下降, 影响到细胞、组织、器官, 乃至整个生物体。衰老与多种疾病的发生有着密切的联系, 如癌症、心血管疾病、糖尿病、肌少症、阿尔兹海默症等。随着全球人口老龄化的趋势, 理解衰老机制、延缓相关病变、提升老年人的健康水平变得尤为重要。衰老研究已从早期的观察性和描述性研究, 进展到深入探讨分子和细胞层面的机制研究。近年来, 随着分子生物学、遗传学和生物信息学的发展, 衰老研究进入了一个新时代, 科学家们发现了多个与衰老密切相关的基因、蛋白、代谢物及信号通路, 进一步丰富了我们对于衰老机制的理解。目前, 衰老研究的焦点逐渐转向系统生物学和多组学数据的集成分析, 旨在全面理解衰老的复杂本质。随着科技的不断进步和研究方法的创新, 未来有望揭示更多关于延缓衰老、提升健康水平的知识和策略, 为增强人类健康带来希望。

关键词

衰老, 基因组学, 转录组学, 蛋白组学, 代谢组学, 多组学

Aging Research from a Multi-Omics Perspective

Rong Yan^{1,2,3*}, Congmin Tang^{1,2,3}, Yanqiu Xing^{1,2#}

¹Department of Geriatric Medicine, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan Shandong

²Key Laboratory of Cardiovascular Proteomics of Shandong Province, Jinan Shandong

³The First Clinical College of Shandong University, Jinan Shandong

Received: Mar. 11th, 2024; accepted: Apr. 4th, 2024; published: Apr. 12th, 2024

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 闫荣, 唐聪敏, 邢艳秋. 多组学视角下的衰老研究[J]. 临床医学进展, 2024, 14(4): 731-737.

DOI: 10.12677/acm.2024.1441083

Abstract

Aging is a natural and irreversible phenomenon in the life process, with physiological functions of organisms gradually declining over time, affecting cells, tissues, organs, and the entire organism. Aging is closely linked to the occurrence of various diseases, such as cancer, cardiovascular diseases, diabetes, sarcopenia, and Alzheimer's disease. With the global trend of an aging population, understanding the mechanisms of aging, delaying related pathological changes, and improving the health levels of the elderly have become particularly important. Research on aging has progressed from early observational and descriptive studies to in-depth investigations into the mechanisms at the molecular and cellular levels. In recent years, with the development of molecular biology, genetics, and bioinformatics, aging research has entered a new era. Scientists have discovered numerous genes, proteins, metabolites, and signaling pathways closely related to aging, further enriching our understanding of the mechanisms of aging. Currently, the focus of aging research is gradually shifting towards systems biology and the integrative analysis of multi-omics data, aiming to fully understand the complex nature of aging. With continuous technological advancements and innovative research methods, the future holds the promise of revealing more knowledge and strategies for delaying aging and enhancing health levels, bringing hope for improving human health.

Keywords

Aging, Genomics, Transcriptomics, Proteomics, Metabolomics, Multi-Omics

Copyright © 2024 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. 前言

衰老是生物体生命过程中不可逆转的自然现象，随着时间的推移，生物体的生理功能逐渐下降，这影响到细胞、组织、器官，乃至整个生物体，对疾病的抵抗力减弱，最终导致死亡。衰老导致人体的各种有害变化，衰老过程与多种疾病的发生密切相关，包括癌症、心血管疾病、糖尿病、肌少症、阿尔兹海默症等[1]。虽然疾病通常可以得到可靠的诊断，但衰老过程本身需要更复杂的方法来评估其进展[2]。

随着全球人口老龄化趋势日益加剧，理解衰老机制、延缓衰老相关病变、提高老年群体的健康水平成为了紧迫的科学问题和公共卫生挑战。因此，揭示衰老过程的分子细节和调控网络不仅是基础科学研究的重点，也对临床干预和社会政策制定具有深远意义。

早期的衰老相关研究主要集中在观察性研究和描述性研究上，通过比较年轻和老年生物体之间的差异来揭示衰老的特征。这些研究揭示了衰老与遗传、环境因素以及生活方式的关系，为后续的机制研究奠定了基础。21世纪，随着分子生物学、遗传学和生物信息学的迅猛发展，科学家们开始从分子和细胞层面深入探究衰老的机制，发现了多个与衰老密切相关的基因、蛋白、代谢物以及信号通路，基因有 *Myc*、*SIRT1*、*FOXO3* 等，蛋白有 *Klotho*、*p16*、*p53*、*p21* 等，代谢物包括谷胱甘肽、精氨酸、甲基丙二酸等[3]，而信号通路涉及 *mTOR* 信号通路、*NF-κB* 通路、*Sirtuins* 通路和 *AMPK* 通路等[4]。关于衰老的机制也被阐述的越来越完善，最新提出的衰老十二个特征包括：基因组稳定性丧失、端粒损耗、表观遗传改

变、蛋白稳态丧失、巨噬障碍、营养感应失调、线粒体功能障碍、细胞衰老、干细胞耗竭、细胞间通讯改变、慢性炎症和生态失调[5]。

随着科研领域的发展，研究的焦点逐渐转向了系统生物学以及多组学数据的集成分析[6]，科研人员正努力融合基因组学、蛋白质组学、代谢组学以及表观遗传学等领域的的数据，以全面理解衰老的复杂本质。

综上所述，衰老研究是一个跨学科的广阔领域，涉及基础科学和临床应用的多个方面。随着科学技术的进步和研究视角的拓展，我们有理由相信，未来将会有更多的发现和创新，为延缓衰老、增强人类健康带来希望。

2. 基因组学

基因组学专注于生物体所有基因的集体表征、定量研究，以及比较不同基因组之间的差异，主要研究基因组的结构、功能、进化、定位和编辑等，以及它们对生物体的影响。通过全基因组关联研究，科学家们发现了与衰老相关特征的新位点，这些位点反映了与健康老化相关的基础性遗传特征[7]。衰老过程与基因调控的表观遗传机制改变有关，如DNA甲基化、组蛋白修饰和染色质重塑以及非编码RNA[8]。研究最多的表观遗传标记是DNA甲基化，即CpG二核苷酸上出现甲基，这是一种保守的表观遗传修饰，通常与转录抑制有关。研究表明，人类中CpG位点随着衰老而出现整体低甲基化[9][10]但也有一些CpG位点随着衰老而高度甲基化[11][12]。另外，表观基因组变化如组蛋白修饰也与衰老有关。通过募集细胞特异性转录因子以及与起始因子和延伸因子的相互作用，组蛋白甲基化在转录调控的多个层面发挥作用，不仅涉及染色质的结构调整，还包括对特定位点的调控。组蛋白甲基化及其调控酶在细胞衰老和生物体寿命中扮演关键角色，特定的甲基化模式改变与衰老过程相关联[13]。有研究揭示了在衰老过程中细胞组蛋白修饰的普遍模式，并指出KDM4（一种专门针对组蛋白H3的去甲基酶）是调控衰老相关分泌表型(SASP)的关键因子[14]。基因组学与衰老之间的关系是多方面的，涉及到基因的表观遗传调控、DNA损伤、衰老相关基因的发现以及衰老相关机制的探索等多个方面。这些研究不仅加深了对衰老机制的理解，也为未来的衰老干预提供了科学依据。

3. 转录组学

转录组指的是一个活细胞在特定时间和空间条件下能够转录的全部RNA分子的集合，它是理解细胞特性和功能的关键工具。与基因组不同，转录组具有动态性，因为同一个细胞在不同的发展阶段或环境条件下会呈现不同的基因表达模式。转录组学是在整体水平上研究细胞中基因转录的情况及转录调控规律的学科。Vera Gorbunova等人在26种不同寿命跨度的物种中，针对141个个体的六种主要组织进行了RNA测序分析。揭示了最大寿命负相关基因主要包含能量代谢通路和炎症通路相关的基因，最大寿命正相关基因主要包含DNA修复、纤毛和微管的组织以及RNA转运和定位通路[15]。一项研究通过分析不同年龄段人群眼睑皮肤的单细胞RNA测序数据，构建了一个人类皮肤衰老的综合图谱。从数据集中识别了数千个与细胞类型相关的差异化表达基因，揭示了皮肤老化的关键分子改变，提出慢性炎症的上调与与上皮自我更新相关通路的下调是老化皮肤的两个突出特征[16]。研究发现，多种细胞和器官发生特异性变化，且随年龄增长细胞组成改变。通过单细胞转录组分析，揭示了衰老、基因组不稳定性及免疫变化等年龄相关的细胞特性[17]。Joris Pothof研究小组通过结合新生RNA测序和RNA聚合酶II染色质免疫沉淀测序，探讨了老化小鼠肝脏中基因表达变化的可能原因，揭示了DNA损伤累积是衰老的主要改变，并且这一机制在不同物种中均存在[18]。总之，转录组学可以帮助发现与衰老相关的特定基因表达模式，从而揭示潜在的生物标记，进而监测衰老的进展，并可能作为减缓或逆转衰老的潜在治疗靶点。

4. 蛋白组学

蛋白质组学的概念最早由 Marc Wilkins 教授提出[19],其是以基因组所表达的全套蛋白质为研究对象,研究细胞、组织或生物体蛋白质组成及其变化规律的科学。Thomas T Perls 教授团队通过蛋白组学技术分析百岁老人及其后代的血清蛋白质组,揭示了与长寿相关的衰老蛋白和通路,如干扰素- γ 、mTOR、SASP 信号,表明极度长寿可能由少数生物因素和基因调控变化驱动[20]。斯坦福大学医学院的研究团队通过蛋白组学技术分析中老年人血浆中的蛋白质,发现与步速和握力下降相关的特定蛋白,提供了治疗年龄相关功能衰退的新靶点[21]。Fabrisia Ambrosio 教授团队使用蛋白质组学揭示软骨老化的关键蛋白及相关机制,发现小鼠随年龄增长软骨退化,与 PI3K/Akt 信号通路和 α -Klotho 表达下降相关。揭示软骨细胞老化与细胞外基质硬度驱动的 Klotho 基因表达下调相关,提示细胞外基质改变对衰老的影响[22]。蛋白组学在衰老研究领域的应用广泛,揭示了衰老过程中的蛋白质变化机制。

5. 修饰组学

修饰组学旨在全面了解蛋白质修饰的类型、位置和调控机制。蛋白质修饰可以通过化学反应改变蛋白质的结构和功能,包括磷酸化、乙酰化、甲基化等。翻译后修饰是指对翻译后的蛋白质进行共价加工的过程,通过添加化学基团到一个或多个氨基酸残基上,可以改变蛋白质的理化性质,进而影响蛋白质的空间构象、活性状态、亚细胞定位、折叠及其稳定性以及蛋白互作。这一领域的研究不仅包括了传统的蛋白质修饰,如磷酸化、乙酰化、甲基化等,还涉及到了新型的修饰类型,如棕榈酰化[23]、焦磷酸化等[24]。David Vilchez 教授团队有研究显示,野生型线虫随年龄增长面临蛋白质清除障碍,主要由泛素化减少导致,减少特定蛋白能延长寿命,强调泛素化在衰老过程中的核心作用[25]。罗湘杭教授团队通过蛋白组学和磷酸化修饰组学研究发现衰老过程中骨髓微环境累积促炎免疫细胞,这些细胞通过分泌颗粒钙蛋白从而诱导骨髓基质细胞的成骨和脂肪生成失衡,并筛选出颗粒钙蛋白的功能性受体 Plexin-B2,揭示了免疫细胞调控骨衰老新机制[26]。李卓明教授研究团队通过乙酰化修饰组学和代谢组学技术,展示了脂肪酸代谢在衰老内皮细胞中的变化,并指出脂肪酸代谢紊乱通过蛋白质乙酰化修饰促进血管内皮细胞的衰老[27]。修饰组学的发展促进了对生物学过程的更深入理解,揭示了蛋白质修饰的复杂性和多样性,有助于揭示疾病的潜在机制和新的治疗靶点,对于疾病的早期诊断、预后和监测疾病的发展至关重要。

6. 代谢组学

代谢组学是一门研究生物体在受到刺激或扰动(如基因改变或环境变化)后,其内源性代谢物质的种类、数量及其变化规律的科学,可以探索生物体系整体代谢变化情况及其应答变化规律,以揭示生物体的生理状态。Yu 等人使用代谢组学研究了 2162 名不同年龄段的健康人群,发现线粒体脂肪酸氧化功能与老化相关[28]; Michael P Snyder 等人总结了代谢组学衰老的七个主要途径:脂质和脂蛋白、类固醇激素、肾脏系统和排泄、氨基酸和肌肉、饮食、氧化应激和炎症[29]。Menni 等人对 6055 对双胞胎进行了非靶向代谢组分析,发现 C-交联糖化色氨酸与衰老相关[30]。一项研究展示了从青春到老年期小鼠大脑的代谢变化。发现代谢物随年龄和脑区显著变化,与髓鞘重塑相关的代谢途径尤其突出。揭示了脑区功能相关的代谢相似性及其随年龄的变化[31]。Alex Castro 等人使用代谢组学分析了 138 名健康个体血清样本,通过相关性(r)探索代谢特征与年龄的关联,发现年龄增长和总胆固醇、甘油三酯和葡萄糖等代谢物水平正相关,与色氨酸、3-羟基异丁酸等水平呈负相关,富集到缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸降解、尿素循环和氨循环 3 个通路[32]。通过分析体内小分子的代谢物的变化,代谢组学能够揭示跨越各个衰老阶段的生物学信息,这有助于理解随着年龄增长,生物体内部发生的代谢变化。

7. 多组学联合分析

衰老是一个涉及基因、蛋白质和代谢物在多个维度上变化的极其复杂的生物过程，包括氨基酸、脂质、糖分以及核苷酸代谢的动态变化[33] [34]。单一组学方法只能揭示这一过程的一部分，而多组学联合分析能够提供一个更全面的视角。多组学联合应用包括基因组学、转录组学、蛋白质组学和代谢组学等多种高通量技术的综合应用。Thomas A Rando 课题组通过多组学联合的方法揭示了 NF- κ B 和 NRF2 之间相互拮抗调控谷胱甘肽代谢的分子机制，同时阐述了谷胱甘肽代谢在骨骼肌干细胞衰老过程中的重要作用[35]。刘光辉教授团队使用多组学方法，首次构建了中国女性衰老的多维标志物图谱。在群体层面深入分析了女性衰老的多层面特征，并创新性地开发了适用于中国女性的综合衰老时钟[36]。在个性化和精准医疗时代，多组学方法对于揭示衰老复杂性至关重要，这些方法揭示了与衰老相关的代谢、遗传和信号传递路径的复杂性，强调了采用多种生物标志物进行综合分析的重要性，以全面了解衰老特征。结合医学和系统生物学不仅可以加深我们对器官功能及其随时间变化的理解，还能推动临床和实验研究的发展，促进人类对衰老过程的理解[37]。

8. 小结与展望

寒暑迭变，不觉渐成衰老。衰老包括随着时间的推移死亡机会增加和(或)功能下降。当前，随着人口老龄化的加剧，研究焦点已经从单纯的生命延长转向了提高老年人生活质量，即如何健康地衰老。衰老作为一种普遍的生物学现象，是一个涉及基因、蛋白质、代谢物及其相互作用的复杂过程。单一组学难以全面揭示这些复杂的相互作用和变化，而多组学研究方法在探索衰老机制方面已显示出巨大潜力，它通过整合基因组学、转录组学、蛋白组学、代谢组学等数据，发现新的与衰老相关的生物标志物，帮助我们揭示这些复杂交互作用背后的机制，加深了我们对衰老生物学的理解。基于这些成果，可以评估和优化各种干预措施的效果，并指导个性化的预防和干预策略，例如通过药物、饮食调整或生活方式的改变来延缓衰老过程。

总之，多组学方法已经成为衰老研究的重要工具，未来的衰老研究将更加依赖于高通量技术和数据整合分析能力，依赖于系统生物学和多组学数据的集成分析，人工智能和机器学习的引入将使得研究更加精准和个性化，以期全面理解衰老的复杂本质。随着研究方法的不断创新和科技的进步，我们期待发现更多的生物标志物，揭开衰老的秘密，探索新的干预手段，并最终实现个性化的衰老管理策略。这将不仅有助于延长人类寿命，更重要的是，能够提升老年人的生活质量，提供科学指导和有效策略。此外，通过深入研究衰老机制，我们也有望在防治老年相关疾病方面取得突破，从而在全球范围内提升人类健康和福祉。

基金项目

国家自然科学基金面上项目(编号: 81570356, 81700725); 山东省重点研发计划项目(编号: 2017GSF218014, 2017GSF218101)。

参考文献

- [1] 林德颖, 蔡时青. 衰老机制和衰老干预研究的近期进展和前景展望[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2023, 15(10): 26-27.
- [2] Kudryashova, K.S., Burka, K., Kulaga, A.Y., Vorobyeva, N.S. and Kennedy, B.K. (2020) Aging Biomarkers: From Functional Tests to Multi-Omics Approaches. *Proteomics*, **20**, E1900408. <https://doi.org/10.1002/pmic.201900408>
- [3] Gomes, A.P., Ilter, D., Low, V., Endress, J.E., Fernández-García, J., Rosenzweig, A., *et al.* (2020) Age-Induced Accumulation of Methylmalonic Acid Promotes Tumour Progression. *Nature*, **585**, 283-287. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2630-0>

- [4] Tabibzadeh, S. (2021) Signaling Pathways and Effectors of Aging. *Frontiers in Bioscience (Landmark Ed)*, **26**, 50-96. <https://doi.org/10.2741/4889>
- [5] López-Otín, C., Blasco, M.A., Partridge, L., Serrano, M. and Kroemer, G. (2023) Hallmarks of Aging: An Expanding Universe. *Cell*, **186**, 243-278. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.11.001>
- [6] Francis, R.C. (2011) Epigenetics: The Ultimate Mystery of Inheritance. W. W. Norton & Company, New York.
- [7] Rosoff, D.B., Mavromatis, L.A., Bell, A.S., Wagner, J., Jung, J., Marioni, R.E., *et al.* (2023) Multivariate Genome-Wide Analysis of Aging-Related Traits Identifies Novel Loci and New Drug Targets for Healthy Aging. *Nature Aging*, **3**, 1020-1035. <https://doi.org/10.1038/s43587-023-00455-5>
- [8] Zhang, W., Qu, J., Liu, G.-H. and Belmonte, J.C.I. (2020) The Ageing Epigenome and Its Rejuvenation. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **21**, 137-150. <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0204-5>
- [9] Hannum, G., Guinney, J., Zhao, L., Zhang, L., Hughes, G., Sada, S., *et al.* (2013) Genome-Wide Methylation Profiles Reveal Quantitative Views of Human Aging Rates. *Molecular Cell*, **49**, 359-367. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2012.10.016>
- [10] Horvath, S. (2013) DNA Methylation Age of Human Tissues and Cell Types. *Genome Biology*, **14**, R115. <https://doi.org/10.1186/gb-2013-14-10-r115>
- [11] Benayoun, B.A., Pollina, E.A. and Brunet, A. (2015) Epigenetic Regulation of Ageing: Linking Environmental Inputs to Genomic Stability. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **16**, 593-610. <https://doi.org/10.1038/nrm4048>
- [12] Day, K., Waite, L.L., Thalacker-Mercer, A., West, A., Bamman, M.M., Brooks, J.D., *et al.* (2013) Differential DNA Methylation with Age Displays both Common and Dynamic Features across Human Tissues That Are Influenced by CpG Landscape. *Genome Biology*, **14**, R102. <https://doi.org/10.1186/gb-2013-14-9-r102>
- [13] Greer, E.L. and Shi, Y. (2012) Histone Methylation: A Dynamic Mark in Health, Disease and Inheritance. *Nature Reviews Genetics*, **13**, 343-357. <https://doi.org/10.1038/nrg3173>
- [14] Zhang, B., Long, Q., Wu, S., Xu, Q., Song, S., Han, L., *et al.* (2021) KDM4 Orchestrates Epigenomic Remodeling of Senescent Cells and Potentiates the Senescence-Associated Secretory Phenotype. *Nature Aging*, **1**, 454-472. <https://doi.org/10.1038/s43587-021-00063-1>
- [15] Lu, J.Y., Simon, M., Zhao, Y., Ablava, J., Corson, N., Choi, Y., *et al.* (2022) Comparative Transcriptomics Reveals Circadian and Pluripotency Networks as Two Pillars of Longevity Regulation. *Cell Metabolism*, **34**, 836-856.E5. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.04.011>
- [16] Zou, Z., Long, X., Zhao, Q., Zheng, Y., Song, M., Ma, S., *et al.* (2021) A Single-Cell Transcriptomic Atlas of Human Skin Aging. *Developmental Cell*, **56**, 383-397.E8. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2020.11.002>
- [17] The Tabula Muris Consortium (2020) A Single-Cell Transcriptomic Atlas Characterizes Ageing Tissues in the Mouse. *Nature*, **583**, 590-595.
- [18] Gyenis, A., Chang, J., Demmers, J., Bruens, S.T., Barnhoorn, S., Brandt, R.M.C., *et al.* (2023) Genome-Wide RNA Polymerase Stalling Shapes the Transcriptome during Aging. *Nature Genetics*, **55**, 268-279. <https://doi.org/10.1038/s41588-022-01279-6>
- [19] Wasinger, V.C., Cordwell, S.J., Cerpa-Poljak, A., Yan, J.X., Gooley, A.A., Wilkins, M.R., *et al.* (1995) Progress with Gene-Product Mapping of the Mollicutes: Mycoplasma Genitalium. *Electrophoresis*, **16**, 1090-1094. <https://doi.org/10.1002/elps.11501601185>
- [20] Sebastiani, P., Federico, A., Morris, M., Gurinovich, A., Tanaka, T., Chandler, K.B., *et al.* (2021) Protein Signatures of Centenarians and Their Offspring Suggest Centenarians Age Slower than Other Humans. *Aging Cell*, **20**, E13290. <https://doi.org/10.1111/accel.13290>
- [21] Liu, X., Pan, S., Xanthakis, V., Vasani, R.S., Psaty, B.M., Austin, T.R., *et al.* (2022) Plasma Proteomic Signature of Decline in Gait Speed and Grip Strength. *Aging Cell*, **21**, E13736. <https://doi.org/10.1111/accel.13736>
- [22] Iijima, H., Gilmer, G., Wang, K., Bean, A.C., He, Y., Lin, H., *et al.* (2023) Age-Related Matrix Stiffening Epigenetically Regulates α -Klotho Expression and Compromises Chondrocyte Integrity. *Nature Communications*, **14**, Article No. 18. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-35359-2>
- [23] Wang, L., Cai, J., Zhao, X., Ma, L., Zeng, P., Zhou, L., *et al.* (2023) Palmitoylation Prevents Sustained Inflammation by Limiting NLRP3 Inflammasome Activation through Chaperone-Mediated Autophagy. *Molecular Cell*, **83**, 281-297.E10. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2022.12.002>
- [24] Yang, S., Jin, S., Xian, H., Zhao, Z., Wang, L., Wu, Y., *et al.* (2023) Metabolic Enzyme UAP1 Mediates IRF3 Pyrophosphorylation to Facilitate Innate Immune Response. *Molecular Cell*, **83**, 298-313.E8. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2022.12.007>
- [25] Koyuncu, S., Loureiro, R., Lee, H.J., Wagle, P., Krueger, M. and Vilchez, D. (2021) Rewiring of the Ubiquitinated Proteome Determines Ageing in *C. elegans*. *Nature*, **596**, 285-290. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03781-z>

- [26] Li, C.J., Xiao, Y., Sun, Y.C., He, W.Z., Liu, L., Huang, M., *et al.* (2021) Senescent Immune Cells Release Grancalcin to Promote Skeletal Aging. *Cell Metabolism*, **33**, 1957-1973.E6. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.08.009>
- [27] Lin, T., Yang, W.Q., Luo, W.W., Zhang, L.L., Mai, Y.Q., Li, Z.Q., *et al.* (2022) Disturbance of Fatty Acid Metabolism Promoted Vascular Endothelial Cell Senescence via Acetyl-CoA-Induced Protein Acetylation Modification. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2022**, Article ID: 1198607. <https://doi.org/10.1155/2022/1198607>
- [28] Yu, Z., Zhai, G., Singmann, P., He, Y., Xu, T., Prehn, C., *et al.* (2012) Human Serum Metabolic Profiles Are Age Dependent. *Aging Cell*, **11**, 960-967. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2012.00865.x>
- [29] Panyard, D.J., Yu, B. and Snyder, M.P. (2022) The Metabolomics of Human Aging: Advances, Challenges, and Opportunities. *Science Advances*, **8**, Eadd6155. <https://doi.org/10.1126/sciadv.add6155>
- [30] Menni, C., Kastenmüller, G., Petersen, A.K., Bell, J.T., Psatha, M., Tsai, P.C., *et al.* (2013) Metabolomic Markers Reveal Novel Pathways of Ageing and Early Development in Human Populations. *International Journal of Epidemiology*, **42**, 1111-1119. <https://doi.org/10.1093/ije/dyt094>
- [31] Ding, J., Ji, J., Rabow, Z., Shen, T., Folz, J., Brydges, C.R., *et al.* (2021) A Metabolome Atlas of the Aging Mouse Brain. *Nature Communications*, **12**, Article No. 6021. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26310-y>
- [32] Castro, A., Signini, É.F., De Oliveira, J.M., Di Medeiros Leal, M.C.B., Rehder-Santos, P., Millan-Mattos, J.C., *et al.* (2022) The Aging Process: A Metabolomics Perspective. *Molecules*, **27**, Article No. 8656. <https://doi.org/10.3390/molecules27248656>
- [33] Srivastava, S. (2019) Emerging Insights into the Metabolic Alterations in Aging Using Metabolomics. *Metabolites*, **9**, Article No. 301. <https://doi.org/10.3390/metabo9120301>
- [34] Houtkooper, R.H., Argmann, C., Houten, S.M., Cantó, C., Jenning, E.H., Andreux, P.A., *et al.* (2011) The Metabolic Footprint of Aging in Mice. *Scientific Reports*, **1**, Article No. 134. <https://doi.org/10.1038/srep00134>
- [35] Benjamin, D.I., Brett, J.O., Both, P., Benjamin, J.S., Ishak, H.L., Kang, J., *et al.* (2023) Multiomics Reveals Glutathione Metabolism as a Driver of Bimodality during Stem Cell Aging. *Cell Metabolism*, **35**, 472-486.E6. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2023.02.001>
- [36] Li, J., Xiong, M., Fu, X.H., Fan, Y., Dong, C., Sun, X., *et al.* (2023) Determining a Multimodal Aging Clock in a Cohort of Chinese Women. *Med*, **4**, 825-848.E13. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2023.06.010>
- [37] Wu, L., Xie, X., Liang, T., Ma, J., Yang, L., Yang, J., *et al.* (2021) Integrated Multi-Omics for Novel Aging Biomarkers and Antiaging Targets. *Biomolecules*, **12**, Article No. 39. <https://doi.org/10.3390/biom12010039>