综 述

非靶向常规化疗药物的致衰老作用与癌症的治疗

李　雪[1,2]，李雪森[1]
1.西南医科大学基础医学院 肿瘤医学研究所（泸州 646000）；2.德阳市人民医院（德阳 618000）

【摘　要】长期广泛使用的非靶向常规化疗药物作为癌症的常规治疗手段，其致衰老作用目前已经明确。在正常细胞中，衰老标志着细胞永久性的周期停滞，为不可逆过程；在癌细胞等永生化细胞中，由于化疗诱导衰老的不完整或肿瘤的适应性等原因使得部分癌细胞可以休眠体等形式暂时停止增殖从而绕过化疗诱导的衰老，演变为迁移和侵袭能力更强的癌细胞，称为“肿瘤细胞衰老逃逸”，因此了解化疗药物的致衰老作用对癌症治疗意义重大。在本综述中，我们分别讨论了化疗药物诱导正常细胞和肿瘤细胞衰老的意义，归纳了肿瘤细胞发生衰老逃逸的机制，指出了目前衰老细胞清除剂在抗肿瘤中的应用与局限性，并对衰老细胞清除剂在肿瘤治疗中的使用进行了展望。

【关键词】化疗　衰老　衰老逃逸　衰老细胞清除剂
【中图分类号】R310.11　文献标志码 A　DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2021.05.016

Senescence effect of non-targeted conventional chemotherapeutic drugs and treatment of cancer

LI Xue[1,2], *LI Xue-sen*[1]
1.*Institute for Cancer Medicine, School of Basic Medical Sciences, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China;* 2. *People's Hospital of Deyang, Deyang 618000, China*

【**Abstract**】Non-targeted conventional chemotherapeutic drugs, which have been widely used for a long time as conventional treatments for cancer, have been confirmed with senescence effects. In normal cells, senescence indicates permanent cell cycle arrest, which is irreversible. However, in immortalized cells such as cancer cells, due to the incomplete senescence induced by chemotherapy or the adaptability of tumors, some cancer cells can temporarily stop proliferating in the form of dormant bodies, and thereby escape from chemotherapy-induced senescence and evolve into cancer cells with greater migration and invasion ability, which is called a "tumor cell escape from senescence". Therefore, investigating the senescence effect of chemotherapeutic drugs is of great significance for cancer treatment. This article reviews the significance of chemotherapeutic drugs in inducing the senescence of normal cells and tumor cells, summarizes the mechanism of tumor cell escape from senescence, points out the current applications and limitations of senescent cell scavengers in tumors, and prospects the use of senescent cell scavengers in tumor treatment.

【**Key words**】Chemotherapy　Senescence　Escape from senescence　Senescent cell scavenger

---

基金项目：四川省科技厅国际合作项目（2017HH0029）；泸州市-西南医科大学联合项目（2016LZXNYD-J28）
第一作者简介：李　雪，康复治疗师。
通信作者：李雪森，副研究员，博士。E-mail：xuesen_li@163.com

医学期刊《柳叶刀》2018年发布的全球癌症生存率变化趋势监测报告显示，全球范围内，癌症生存率有普遍上升的趋势。在2010年至2014年确诊乳腺癌症的女性中，中国患者的5年生存率达到了83.2%，而澳大利亚和美国的数据则已经分别达到89.5%和90.2%，一些致死率高的癌症的生存率也在提高，肝癌、胰腺癌、肺癌的生存率已经上升了5%[1]。因此，随着癌症幸存者的不断增多及生存期逐渐延长，延长癌症患者的生命已经不是我们的唯一目标，如何降低癌症治疗带来的副作用，让癌症患者获得有效的治愈之外，长期生活质量和健康状况得以改善已经是当前癌症治疗中必需要考虑和重视的问题。

化疗作为常用的癌症治疗手段，在临床上的使用已经超过了一个世纪，大部分的癌症幸存者都经历过化疗，无论是作为主要的癌症治疗手段还是辅助治疗措施，传统的化疗手段在癌症的治疗中都占据着重要位置[2]。按抗癌作用与细胞增殖周期的关系，可将抗癌药物分为细胞周期特异性药物和细胞周期非特异性药物两大类。细胞周期非特异性药物（包括烷化剂、大部分抗生素及铂类药物）直接破坏DNA或影响其复制与功能，可以杀死包括处于G0期在内的各个细胞周期的细胞，其抗肿瘤效果与药物剂量成正比。细胞周期特异性药物（如5-氟尿嘧啶）仅对增殖周期内某些阶段的细胞敏感，对处于G0期的细胞不敏感。与细胞周期非特异性药物不同，细胞周期特异性药物药量过分增大并不能成正比的增加对细胞的杀伤力。从化疗药物分子水平的作用机制又可划分为5类：①阻断DNA复制药物，以环磷酰胺为代表的烷化剂和亚硝脲类；②影响RNA转录药物，如放线菌素D；③抑制蛋白质合成药物，如门冬酰胺酶抑制剂；④阻滞细胞分裂药物，如长春碱类；⑤拓扑异构酶抑制剂，如阿霉素。化疗药物的作用机制注定其伴随着很多不良反应，最新的研究显示癌症及其治疗可能会加速年轻患者的衰老。在青少年癌症患者中，不少化疗后癌症幸存者会伴有早衰症状，表现为与年龄不相称的运动能力的丧失、认知功能下降，以及慢性疾病的早期发展，其中也包括了癌症的复发或新发[3-4]。因此，化疗诱导的早衰可能是导致儿童癌症幸存者成年后发生二次癌症的主要因素之一[5]。

1 化疗与衰老

1.1 化疗与正常细胞衰老

细胞遭受压力破坏后会发生细胞损伤，细胞为应对这种损伤会有两种极端情况发生，一种是损伤被逆转，细胞的结构和功能的完整性得到恢复；第二种损伤不可逆转，细胞激活死亡机制以限制损伤对组织造成重大影响。在这两个极端之间，细胞也可以获得其他状态，这些状态通常与生存有关，也与永久性的结构和功能变化有关。细胞的非增殖但有活力的状态，不同于G0静止和末端分化，称为细胞衰老[6]。细胞衰老与G0静止和末端分化都有细胞周期的停滞，但不同之处在于衰老细胞具有活跃的基因表达，能够分泌大量的细胞因子，包括促炎因子、趋化因子、生长调节剂、血管生成因子和基质金属蛋白酶（MMPs）等，统称为衰老相关分泌表型（senescence-associated secretory phenotype，SASP）[7-8]。化疗药物诱导正常细胞的衰老已经在很多细胞（如成纤维细胞和乳腺上皮细胞MCF-10A[3]）中得到确认。对病人的跟踪调查也支持化疗药物的致衰老作用，在一组对儿童和青少年癌症患者的研究数据分析中发现，接受化疗的患者可能会加速衰老，并且衰老的进程加速极为显著，甚至可以达到几十年的差距[4]。

衰老细胞的影响主要通过SASP来实现。在正常细胞中，SASP基因通常被高度抑制，以防止炎症信号的不恰当表达，然而在衰老细胞中SASP基因却高水平表达。SASP是一柄双刃剑[9]，一方面，在DNA损伤后，$p38^{MAPK}$通路被持续激活，通过增加NF-κB的转录活性诱导SASP的分泌，上调IL-2、IL-4、IL-6、IL-8和TNF-α等细胞因子的表达[10]。这些因子在正常细胞中正向调节免疫反应，刺激免疫监视，保护人体免受细菌、病毒感染及有害环境因素的影响，并清除受损的细胞[11]；另一方面，衰老细胞通过分泌SASP因子向邻近细胞传递衰老信号，阻断细胞的分化，阻止受损细胞的更新，干扰组织的年轻化，进一步加速衰老[12]。持续存在的衰老细胞在体内大量积累，衰老细胞产生的促炎因子能够招募免疫细胞到组织中清除衰老细胞，这种分泌过程可能会使许多与年龄相关的疾病背后的低水平慢性炎症状态持续存在。发生这种改变的机体微环境有利于肿瘤增殖、迁移、侵袭和血管生成，最终导致肿瘤转移[13]。SASP的促肿瘤作用已在乳腺癌细胞（MCF-7）中被证明[3]。因此，在这种背景下，组织中衰老细胞的存在可能会促进邻近细胞肿瘤特征的获得，或者以其他方式促进促炎环境的产生并诱发肿瘤[7,14]。

虽然细胞衰老早期也有利于免疫系统的激活，但就长远来看，衰老细胞可以通过SASP为肿瘤的生

长、侵袭和转移提供更加便利的环境。提高化疗药物的特异性，减少化疗药物对正常细胞的损伤仍然是目前肿瘤学家需要攻克的主要难题之一。

1.2 化疗与肿瘤细胞衰老

无论是在体外还是在体内，衰老都是实体瘤对化疗和放疗的主要细胞反应之一[15]，低剂量抗癌药物治疗很容易在肿瘤细胞中诱发一种称为应激诱导衰老的过程。在体外药物诱导衰老模型中，乳腺癌细胞（MCF-7）和胃癌细胞（AGS）暴露于细胞周期蛋白依赖性激酶（cyclin-dependent kinases，CDK）4/6抑制剂Palbociclib后诱导细胞衰老[3]。阿霉素（Doxorubicin）可以在体外诱导一半以上视网膜母细胞瘤（retinoblastoma,Rb）与*p53*突变的骨肉瘤细胞（SAOS-2）和前列腺癌细胞（DU145）发生衰老[16-17]。在前列腺癌细胞系中，250 nM剂量的Doxorubicin可诱导细胞凋亡，而较低的25 nM剂量的Doxorubicin可诱导细胞衰老[16]。目前认为癌症发生后，衰老和凋亡作为肿瘤的两种抑制机制，会被化疗激活[17]。细胞在凋亡和衰老之间的决定在一定程度上取决于癌细胞所受压力的大小。较低的损伤水平可能会触发衰老相关的抗增殖反应，而不会激活含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶（cysteinyl aspartate specific proteinase，caspase）的级联活化[17-18]。

过去的观点普遍认为优良的化疗标志是肿瘤停止或减缓生长，化疗诱导的衰老最初与凋亡一样被认为是化疗的有利结果，毕竟衰老的肿瘤细胞已经退出细胞周期，这意味着细胞停留在它们所在的细胞周期阶段，且不会进一步生长，有利于控制癌细胞的增殖[5]。衰老细胞分泌的SASP因子可激活机体免疫系统，抑制肿瘤的进展，还可促进周围细胞衰老表型的获得，扩大衰老范围[19]。除此之外，细胞衰老在癌前病变的组织中发挥着重要的作用，它通过限制癌前细胞的异常增殖来防止癌症的发展[20]。，然而由于化疗诱导衰老的不完全或肿瘤的适应性等原因，使得部分癌细胞可以以休眠体等形式暂时停止增殖从而绕过化疗诱导的衰老，演变为迁移和侵袭能力更强的癌细胞，即发生了肿瘤细胞的衰老逃逸[21]。

2 肿瘤细胞发生衰老逃逸的机制

2.1 癌细胞发生衰老逃逸与参与衰老维持的蛋白p16，p53的失活相关

衰老细胞的一个关键特征是它们处于永久性的细胞周期停滞状态，通常由p53-p21-RB和p16-RB肿瘤抑制通路启动和维持。p16通过直接抑制CDK2/4，阻止RB蛋白磷酸化，从而沉默某些与增殖相关的基因，促进衰老[22]。在一些细胞中，细胞衰老状态的维持依赖于p16的高表达。p53则是通过反式激活抑制增殖的基因（如*p21*）来促进衰老，p53在调节衰老和癌症方面可以起到两种不同的作用[23-24]。当细胞被DNA损伤反应激活进入衰老前期时，p53的水平和活性就会增加，这在启动细胞衰老过程中起着重要的作用[25]。但是在一些衰老细胞中如角质形成细胞[26]、人成纤维细胞系[26-27]以及人前列腺上皮和尿路上皮细胞[28]中发现p53低表达。研究者认为这些细胞高表达p16，所以p53不是维持细胞衰老状态所必须的。在一些低表达p16的细胞中，p53介导了衰老状态的维持[3]。虽然p53-p21和p16-Rb通路同时参与促进衰老，但它们对衰老的相对贡献可能依赖于细胞类型。由于在癌症组织中，p16/p21通路通常处于突变失活状态[25]，因此癌细胞衰老逃逸很容易发生，或者衰老成为可逆过程。

2.2 癌细胞发生衰老逃逸与p21表达水平相关

*p21*是一个受*p53*转录调控的基因，在DNA损伤时，p53可激活p21，抑制CDK来阻止细胞周期[29]。有研究显示，p21的表达过高或者过低都会诱导癌细胞的衰老。高表达p21的癌细胞通过抑制CDK发生衰老；低表达p21的癌细胞，则顺利进入S/G2期，在Hsu等[30]的研究中发现，经Doxorubicin处理后，处于S/G2期的细胞比G0/G1细胞遭受更多的DNA损伤，也呈现出明显的衰老状态。但是，当p21表达水平升高，但还未高至致细胞衰老的水平时，就会使细胞暂时停留在G0/G1期，而G0/G1期被称为癌细胞化疗中的“安全空间”[30]。因此，这意味着在某些化疗期间，我们可能需要促进癌细胞进入S期进行增殖，而不是一味的抑制。因为化疗期间有部分p21表达介于过高和过低水平的癌细胞可能停留在G0期，处于休眠状态，但是化疗停止后，这部分细胞会重新进入细胞周期进行增殖，甚至比之前恶性更高，增殖能力更强。

2.3 癌细胞发生衰老逃逸与表观遗传的不稳定相关

有证据表明，表观遗传改变在衰老过程中起着重要作用。首先，在衰老过程中积累的表观遗传漂移或突变可能导致基因组不稳定的变化和基因表达谱

的变化，其特征是基因表达噪声增加，这与衰老有关。其次，在一代人中积累的表观遗传改变可能会遗传给下一代，并影响后代的衰老过程。在癌细胞的衰老逃逸中，表观遗传也扮演者重要角色。最近的研究表明，在衰老的细胞中复制依赖型组蛋白的表达减少。然而，这些细胞保留特定的组蛋白，表达一个选择性剪接的外显子2，以防止它们的降解[31]。非常规组蛋白，如组蛋白变异体H3.3，与组蛋白H4上赖氨酸位点（H4K16）乙酰化标记一起被Hira伴侣蛋白结合在转录起始点附近，阻止组蛋白掺入可以绕过衰老，并出现高表达p53和p21的细胞[21]。因此，Hira和组蛋白翻转在衰老的稳定性中起着关键作用。在化疗诱导衰老期间，表观遗传标记的维持是否稳定，以及它如何受到持续的DNA损伤的影响，仍有待确定。如果这种保真度在接下来的几轮化疗中被改变，我们可以预期衰老细胞的染色质组织最终将被改变[21]。

总的来说，肿瘤细胞发生衰老逃逸的机制很复杂，尚不是很清楚。目前部分研究显示p16，p53等介导细胞衰老的重要蛋白的突变，p21的表达水平高低以及衰老相关的表观遗传的不稳定性，都可能促进癌细胞发生衰老逃逸，使得肿瘤细胞衰老不完全。进一步探索肿瘤细胞衰老逃逸的机制，可以有助于化疗药物的改进与发展。

3 衰老细胞清除剂在肿瘤治疗中的使用及局限性

3.1 抗凋亡的衰老细胞清除剂

虽然细胞衰老是一种有效的肿瘤抑制机制，但是它与肿瘤的发展也不总是相悖的，衰老细胞和肿瘤细胞也存在很多相似的地方。例如，抗凋亡（细胞程序性死亡的一种形式）是癌细胞和衰老细胞的共同特征，抗凋亡蛋白B细胞淋巴瘤2（bcl-2）蛋白家族成员经常在癌细胞和衰老细胞中过度表达。两种靶向癌症治疗药物ABT-263和ABT-737可以通过靶向抗凋亡蛋白bcl-2、bcl-xl和bcl-W，选择性地消除小鼠体内的衰老细胞[32]。因此通过寻找肿瘤细胞和衰老细胞的共同靶点，可能会成为治疗人类癌症的潜在研究方向。但这一策略还存在很多有待解决的问题，例如，全身给药时选择性、安全性以及如何有效地消除衰老细胞等。

3.2 天然的衰老细胞清除剂

现在已经发现在自然界中有一些具有抗癌特性的天然产物如槲皮素，在体外和小鼠体内都可以消除衰老细胞[33]。但它们各自作用于多种生物学过程，很难确定这些药物是如何消除衰老细胞或以其他方式影响衰老细胞的，也很难将它们在临床试验中可能产生的任何治疗或有害作用归因于致衰老作用。

3.3 抑制SASP的衰老细胞清除剂

衰老细胞的影响力主要通过SASP实现，不断分泌的SASP可以通过改变肿瘤周围微环境促进肿瘤的生长、转移。通过抗体消除SASP以降低炎症和旁观效应是抗衰老的另一思路，例如用于自身免疫疾病治疗的依那西普[33]、托珠单抗[34]，但是该疗法的局限性在于：SASP被认为是组织恶化和疾病的驱动力，靶向SASP并没有起到衰老细胞清除的作用，只是减轻了衰老细胞对组织造成的损伤。目前尚不清楚SASP因子通过进入循环在多大程度上系统地推动了与年龄相关疾病的病理改变。因此，局部清除特定疾病部位的衰老细胞可能不能提供治疗益处，可能需要全身性的清除衰老细胞。同时，细胞培养实验表明，SASP的组成随细胞类型和衰老应激源的不同而不同。SASP组成的多样性在多大程度上转化为疾病和衰老的表型异质性仍有待确定。此外，SASP是由数百种分泌蛋白组成，这便提出了一个问题，即表型是由全部或大部分因子造成的，还是其中一个子集的影响造成的。

如上所述，细胞衰老有各种对健康不利的影响，但其导致细胞周期停滞等还是给肿瘤治疗学家提供了新的启示。传统的癌症治疗策略在于使用细胞毒性药物杀死细胞，这种策略要求这些毒性药物能够完全杀死癌细胞，这要求化疗药物剂量较高。大剂量化疗药物的使用能够有效地杀死实体瘤内的大部分细胞，同时也会对患者造成严重的副作用，使得临床医生在化疗药物的使用中面临两难的境地。因此他们提出了一种新的治疗策略，先用小剂量的化疗药物迫使肿瘤细胞进入衰老状态，再利用衰老细胞清除剂清除癌细胞。该治疗策略目前还有很多难点有待克服，例如如何预防癌细胞的衰老逃逸，如何提高药物诱导的肿瘤细胞衰老的效率，如何检测肿瘤细胞的衰老及衰老细胞清除剂的使用时机，如何选择合适的衰老细胞清除剂和化疗药物的组合等等。虽然面临很多的问题，但是此策略既能有效抑制肿瘤

的生长,又能显著减少大剂量化疗药物带来的毒副作用[35],因此值得进一步研究。

参 考 文 献

[1] Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, *et al*. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries[J]. Lancet, 2018, 391(10125): 1023-1075.

[2] Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, *et al*. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(5): 363-385.

[3] Valenzuela CA, Quintanilla R, Olate-Briones A, *et al*. SASP-dependent interactions between senescent cells and platelets modulate migration and invasion of cancer cells [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(21): 5292.

[4] Smitherman AB, Wood WA, Mitin N, *et al*. Accelerated aging among childhood, adolescent, and young adult cancer survivors is evidenced by increased expression of $p16^{INK4a}$ and frailty[J]. Cancer, 2020, 126 (22): 4975-4983.

[5] Zhang Y, Gundelach J, Lindquist LD, *et al*. Chemotherapy-induced cellular senescence suppresses progression of notch-driven T-ALL[J]. PLoS One, 2019, 14 (10): e0224172.

[6] Gorgoulis V, Adams PD, Alimonti A, *et al*. Cellular senescence: defining a path forward[J]. Cell, 2019, 179(4): 813-827.

[7] Coppé JP, Desprez PY, Krtolica A, *et al*. The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression[J]. Annu Rev Pathol, 2010, 5: 99-118.

[8] Kuilman T, Peeper DS. Senescence-messaging secretome: SMS-ing cellular stress[J]. Nat Rev Cancer, 2009, 9(2): 81-94.

[9] Soto-Gamez A, Demaria M. Therapeutic interventions for aging: the case of cellular senescence[J]. Drug Discov Today, 2017, 22(5): 786-795.

[10] Feng YL, Yin YX, Ding J, *et al*. Alpha-1-antitrypsin suppresses oxidative stress in preeclampsia by inhibiting the p38MAPK signaling pathway: an in vivo and in vitro study[J]. PLoS One, 2017, 12(3): e0173711.

[11] Rea IM, Gibson DS, McGilligan V, *et al*. Age and age-related diseases: role of inflammation triggers and cytokines[J]. Front Immunol, 2018, 9: 586.

[12] de Keizer PLJ. The fountain of youth by targeting senescent cells?[J]. Trends Mol Med, 2017, 23(1): 6-17.

[13] Pereira BI, Devine OP, Vukmanovic-Stejic M, *et al*. Senescent cells evade immune clearance via HLA-E-mediated NK and $CD8^+$ T cell inhibition[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 2387.

[14] Yoshimoto S, Loo TM, Atarashi K, *et al*. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome[J]. Nature, 2013, 499 (7456): 97-101.

[15] Mirzayans R, Scott A, Cameron M, *et al*. Induction of accelerated senescence by gamma radiation in human solid tumor-derived cell lines expressing wild-type TP53[J]. Radiat Res, 2005, 163(1): 53-62.

[16] Schwarze SR, Fu VX, Desotelle JA, *et al*. The identification of senescence-specific genes during the induction of senescence in prostate cancer cells[J]. Neoplasia, 2005, 7(9): 816-823.

[17] Chang BD, Broude EV, Dokmanovic M, *et al*. A senescence-like phenotype distinguishes tumor cells that undergo terminal proliferation arrest after exposure to anticancer agents[J]. Cancer Res, 1999, 59(15): 3761-3767.

[18] Ewald JA, Peters N, Desotelle JA, *et al*. A high-throughput method to identify novel senescence-inducing compounds[J]. J Biomol Screen, 2009, 14 (7): 853-858.

[19] Campisi J, d´Adda di Fagagna F. Cellular senescence: when bad things happen to good cells[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2007, 8(9): 729-740.

[20] Collado M, Gil J, Efeyan A, *et al*. Tumour biology: senescence in premalignant tumours[J]. Nature, 2005, 436 (7051): 642.

[21] Guillon J, Petit C, Toutain B, *et al*. Chemotherapy-induced senescence, an adaptive mechanism driving resistance and tumor heterogeneity[J]. Cell Cycle, 2019, 18 (19): 2385-2397.

[22] Narita MS, Nũnez S, Heard E, *et al*. Rb-mediated heterochromatin formation and silencing of E2F target genes during cellular senescence[J]. Cell, 2003, 113 (6): 703-716.

[23] Johmura Y, Nakanishi M. Multiple facets of p53 in senescence induction and maintenance[J]. Cancer Sci, 2016, 107(11): 1550-1555.

[24] Wu DY, Prives C. Relevance of the p53-MDM2 axis to aging[J]. Cell Death Differ, 2018, 25(1): 169-179.

[25] He YH, Li W, Lv DW, *et al*. Inhibition of USP7 activity selectively eliminates senescent cells in part via restora-

tion of p53 activity[J]. Aging Cell, 2020, 19(3): e13117.

[26] Kim RH, Kang MK, Kim T, *et al*. Regulation of p53 during senescence in normal human keratinocytes[J]. Aging Cell, 2015, 14(5): 838-846.

[27] Sisoula C, Trachana V, Patterson C, *et al*. CHIP-dependent p53 regulation occurs specifically during cellular senescence[J]. Free Radic Biol Med, 2011, 50(1): 157-165.

[28] Sun G, Narita K, Murata T, *et al*. Orexin-a immunoreactivity and prepro-orexin mRNA expression in hyperphagic rats induced by hypothalamic lesions and lactation [J]. J Neuroendocrinol, 2003, 15(1): 51-60.

[29] Abbas T, Dutta A. p21 in cancer: intricate networks and multiple activities[J]. Nat Rev Cancer, 2009, 9(6): 400-414.

[30] Arora M, Spencer SL. A cell-cycle "safe space" for surviving chemotherapy[J]. Cell Syst, 2017, 5(3): 161-162.

[31] Rai TS, Cole JJ, Nelson DM, *et al*. HIRA orchestrates a dynamic chromatin landscape in senescence and is required for suppression of neoplasia[J]. Genes Dev, 2014, 28(24): 2712-2725.

[32] Fan Y, Cheng JQ, Zeng HH, *et al*. Senescent cell depletion through targeting BCL-family proteins and mitochondria[J]. Front Physiol, 2020, 11: 593630.

[33] Gocmez SS, Yazir Y, Gacar G, *et al*. Etanercept improves aging-induced cognitive deficits by reducing inflammation and vascular dysfunction in rats[J]. Physiol Behav, 2020, 224: 113019.

[34] Liu CW, Lee TL, Chen YC, *et al*. $PM_{2.5}$-induced oxidative stress increases intercellular adhesion molecule-1 expression in lung epithelial cells through the IL-6/AKT/STAT3/NF-κ B-dependent pathway[J]. Part Fibre Toxicol, 2018, 15(1): 4.

[35] Ewald JA, Desotelle JA, Wilding G, *et al*. Therapy-induced senescence in cancer[J]. J Natl Cancer Inst, 2010, 102(20): 1536-1546.

(2021-06-19 收稿)



专 家 简 介

李雪森，副研究员，西南医科大学肿瘤医学研究所副所长，四川省学术技术带头人后备人选，四川省生物化学与分子生物学会理事。在中国科学院上海生命科学研究院获得博士学位，之后在美国加州大学尔湾分校和Scripps研究所工作6年，于2015年加入西南医科大学。研究方向：癌症与衰老分子细胞生物学。共发表论文35篇，作为课题负责人主持国家自然科学基金和省科技厅国际合作项目。