综述 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003625

细胞衰老与妊娠

任佳杰[1]，胡　蝶[1]，刘佳宁[1]，郭鲁秦[1]，冯晓玲[2]
（1.黑龙江中医药大学研究生院，哈尔滨　150040；2.黑龙江中医药大学附属第一医院妇科二科，哈尔滨　150000）

【摘　要】细胞衰老是一种应激诱导的终末细胞周期停滞程序。衰老在许多生理和病理条件下的影响已经很明显。研究表明，细胞衰老在健康妊娠的发展和进展中起着决定性的作用。母胎组织（蜕膜和胎盘）的过早衰老与许多不良妊娠结局有关，包括复发性流产、复发性植入失败、胎儿生长受限和子痫前期。本文结合最新相关文献，综述细胞衰老及其与正常妊娠进展和不良妊娠结局的关系。

【关键词】细胞衰老；子宫内膜基质细胞；滋养细胞；胎盘；妊娠
【中图分类号】R714　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2024-04-25

Cellular senescence and pregnancy

Ren Jiajie[1]，*Hu Die*[1]，*Liu Jianing*[1]，*Guo Luqin*[1]，*Feng Xiaoling*[2]
（*1. Graduate School，Heilongjiang University of Chinese Medicine*；
2. Department Two of Gynecology，First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine）

【**Abstract**】Cellular senescence involves a stress-induced program that leads to terminal cell cycle arrest. The effects of senescence are evident in many physiological and pathological conditions. Studies have shown that cellular senescence plays a decisive role in the development and progression of a healthy pregnancy. Premature senescence of maternal and fetal tissues（decidua and placenta） is associated with many adverse pregnancy outcomes，including recurrent miscarriages，recurrent implantation failures，fetal growth restriction，and pre-eclampsia. This article provides a thorough review of cellular senescence and its relation to normal pregnancy progression and adverse pregnancy outcomes through a comprehensive analysis of the latest literature on the topic.

【**Key words**】cellular senescence；endometrial stromal cell；trophoblast；placenta；pregnancy

蜕膜化成功和胎盘正常发育是妊娠顺利进展的先决条件，蜕膜化不良和胎盘功能障碍将导致多种不良妊娠结局。细胞衰老（cellular senescence，CS）可以定义为一种细胞防御机制，因响应多种外部或内部应激源而触发，导致不可逆的细胞周期停滞，其参与生命的复杂动态过程[1]。在正常情况下，蜕膜化过程和胎盘发育均存在生理性的细胞衰老[2-3]，而在多种刺激因素作用下诱发的病理性蜕膜基质细胞和胎盘滋养细胞衰老可导致不良妊娠结局。本文结合最新相关文献，综述CS及其与正常妊娠进展和不良妊娠结局的关系。

作者介绍：任佳杰，Email：18435209016@163.com，研究方向：中医药防治妇科疾病。
通信作者：冯晓玲，Email：doctorfxl@163.com。
基金项目：国家自然科学基金面上资助项目（编号：82174421）；黑龙江省自然科学基金资助项目（编号：ZD2021H006）；黑龙江省重点研发计划资助项目（编号：2022ZX60C19）；黑龙江中医药大学研究生创新科研资助项目（编号：2022yjscx003）。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20241114.1825.030（2024-11-15）

1　细胞衰老概述

1961 年 Hayflick 和 Moorhead 的开创性观察首先描述了正常细胞在培养物中表现出有限的增殖，自此“**CS**”的概念被提出，即细胞在受到生长因子的刺激后不再能够分裂的状态[4]。到目前为止，在疾病、衰老和一些特定的生理反应（胚胎发育和伤口愈合）中观察到衰老细胞的积累[5]，而这种现象在健康和年轻的组织中则比较少见，这些证据使得我们对衰老细胞存在的理解更加深刻。CS是一把“双刃剑”，何时、持续多长时间、在哪种细胞中以及衰老表型等因素是确定CS在生物体中发挥有益还是有害作用的基本变量[6]。

2　细胞衰老的触发机制

CS是一个复杂且多因素的生物过程，可由多种刺激的累积变化引起，例如端粒缩短[7]、DNA 损伤[8]、线粒体功能障

碍[9]、氧化应激[10]和癌基因激活[11]等；此外外源性来源（包括电离辐射和环境毒素）也可以作为压力源导致细胞衰老[12]。以上大多数的诱发因素作用于细胞时，可以引起端粒或非端粒导致的DNA损伤，或染色质的结构发生改变，最终激活DNA损伤反应，使得共济失调-毛细血管扩张突变基因（ataxia telangiectasia mutated，ATM）和共济失调-毛细血管扩张与Rad3相关蛋白（ataxia telangiectasia and Rad3-related protein，ATR）被磷酸化，磷酸化后的ATM和ATR又能进一步激活检查点激酶1（checkpoint kinase 1，CHK1）和检查点激酶2（checkpoint kinase 2，CHK2），使其转位至细胞核，诱导p53活化。激活的p53诱导细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子$p21^{CIP1}$的转录，$p21^{CIP1}$反过来抑制周期蛋白依赖性激酶2（cyclin-dependent kinase 2，CDK2）的活性，导致视网膜母细胞瘤蛋白（retinoblastoma，Rb）家族蛋白的持续激活，E2F转录因子转录活化的抑制以及随之而来的细胞周期停滞[13]。已知的另外一种衰老激活机制是INK4-ARF基因组去抑制，在正常细胞中，多梳蛋白和表观遗传修饰的因子抑制INK4-ARF位点，但是当其被诱发因素异常激活后，会增加ARF和p16的表达，一方面，通过ARF促进p53信号通路，启动细胞周期停滞程序，导致细胞衰老的发生；另一方面，通过p16遏抑周期蛋白依赖性激酶4（cyclin-dependent kinase 4，CDK4）和周期蛋白依赖性激酶6（cyclin-dependent kinase 6，CDK6）表达，使得Rb过度磷酸化抑制，造成复制周期停滞[14]。因此，DNA损伤和INK4-ARF基因去抑制这2条衰老细胞周期停滞途径相互作用并相互调节，导致CS发生。衰老细胞周期停滞途径见图1。

3 细胞衰老的特征

CS的表型表现是高度多样化的，不同触发机制和细胞类型导致的衰老细胞分子改变存在差异。目前，衰老细胞的鉴定依赖于多种标志物的组合，当这些标志物同时存在时，可以区分不同组织样本中的衰老细胞。CS的一些最常见的特征如下。

3.1 细胞周期停滞

本质上不可逆的细胞周期停滞是CS的一个共同特征，p53/p21和p16/Rb复合物介导的途径对于建立衰老细胞周期停滞非常重要。因此，细胞周期抑制分子和肿瘤抑制因子，包括p16、p53、p21和低磷酸化的Rb被视为经典的CS标志分子[15]。

3.2 衰老相关分泌表型（senescence-associated secretory phenotype，SASP）

CS分泌过多的细胞因子，包括促炎细胞因子、趋化因子、生长调节剂、血管生成因子和基质金属蛋白酶，统称为SASP[16]；SASP以自分泌和旁分泌的方式加强和传播衰老，并激活消除衰老的免疫反应。不同应激刺激诱导的衰老细胞可能表现出独特SASP成分。

3.3 代谢变化

第1个也是最广泛使用的衰老细胞的生物标志物是“衰老相关β-半乳糖苷酶（senescence-associated beta-galactosidase，SA-β-gal）”[17]。在大多数衰老细胞中，该标志物可通过组织化学染色检测到。虽然SA-β-gal不是衰老的特异性独特标记，但是将其与SASP和细胞周期控制标记相结合的多标记方法，将为衰老细胞的鉴定提供更可靠的信息[18]。

3.4 细胞超微结构改变与功能缺陷

衰老细胞的另一个特征是异常的细胞内信号传导，伴随细胞内形态、功能和细胞器质量的变化[19]，这些改变可能是由细胞器产量增加与细胞器功能失调之间的冲突直接或间接引起的。当细胞器功能障碍存在时，蛋白质和聚集体的消除效率较低[20]，尽管衰老细胞可以不断产生细胞器来补偿细胞器功能缺陷。但是随着衰老的进行，新产生的细胞器可能会通过升高的降解应激和氧化损伤来加剧损伤[21-22]。衰老细胞的形态改变表现为异常扩大和扁平的细胞形态，细胞质与细胞核的比例不成比例地增加[23]。溶酶体是主要的分解代谢细胞器，在衰老细胞中溶酶体生物发生上调而导致溶酶体质量增加[24]。与溶酶体改变相比，线粒体的变化（质量和大小增加，功能降低）是最明显的衰老相关特征之一[22]。功

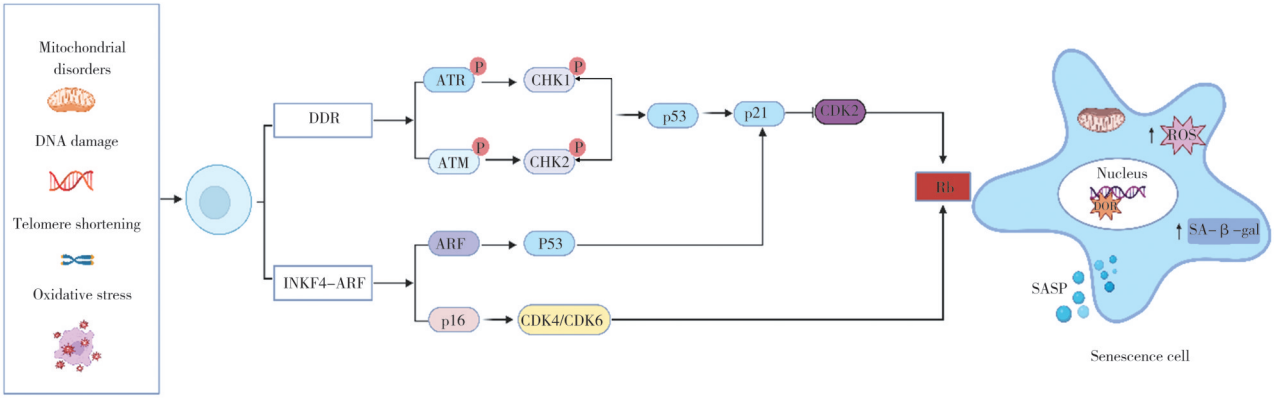


图1 衰老细胞周期停滞途径（此图由BioRender.com绘制）

能失调的线粒体产生大量的活性氧（reactive oxygen species，ROS），导致DNA、脂质和蛋白质受损，进而导致线粒体动力学失衡，并导致线粒体体积急剧增加[25]。这与线粒体对损伤的脆弱性相结合，显著地在细胞中传播氧化应激，诱导衰老表型[26]。此外，来自线粒体损伤的信号会影响细胞核的逆行信号通路，进而影响核转录重编程，并影响细胞增殖和衰老[27]。高尔基复合体是一种膜结合的细胞器，据报道，它在衰老细胞中表现出大而扩展的形态和杂乱无章的结构，功能改变[28]。内质网是另一个膜细胞器网络[29]，未折叠蛋白反应（unfolded protein response，UPR）响应内质网应激而被激活，内质网应激失调和UPR激活都发生在细胞衰老过程中[30]。除了上述公认的衰老结合细胞器外，过氧化物酶体和细胞骨架的功能障碍也与衰老密切相关。过氧化物酶体衍生的ROS与线粒体相互作用以协调稳态细胞ROS水平，其缺乏会引起氧化应激并导致细胞衰老的早期阶段[31]。此外，衰老细胞表现出细胞骨架及其影响的细胞功能的变化，如形状、细胞分裂、运动和细胞内运输[32]。

4 细胞衰老与妊娠

4.1 基质细胞衰老与妊娠

4.1.1 基质细胞衰老与正常妊娠 子宫内膜在囊胚植入过程中转化为妊娠状态的蜕膜，这是一个由子宫内膜基质细胞（endometrial stromal cells，ESCs）分化为蜕膜基质细胞（decidual stromal cells，DSCs）的过程，此过程也称为“蜕膜化”，是包括小鼠和人类在内的一些哺乳动物妊娠期间的关键事件[33-34]。滋养细胞的侵袭程度也受到子宫内膜蜕膜化的调节，因此蜕膜化的顺利进行对胚胎着床、胎盘的形成及妊娠的维持至关重要[35]。有研究发现正常的蜕膜化过程存在一定水平的CS[2,36]。Brighton PJ等[37]在细胞实验中发现，体外诱导ESC蜕膜化后，SAβG阳性的衰老的DSC衰老的蜕膜基质细胞（senescent decidual stromal cells，snDSC）数量明显增加，与增殖期人子宫内膜组织相比，分泌期中SAβG阳性的snDSC比例增加，p16和p53水平上调，共聚焦显微镜显示p16的诱导仅限于snDSC。Lucas ES等[38]在体外诱导蜕膜化的不同时间节点进行单细胞转录组测序，发现snDSC在第4天出现，表现为氧化应激和CS因子的表达，且snDSC比例随着蜕膜化的进程逐渐增加，在第6天时观察到正常DSC比例是78%，snDSC的比例是13%，而在第8天二者的比例持平，提示蜕膜化过程中伴随CS的发生。

4.1.2 基质细胞衰老与病理妊娠 基质细胞衰老与复发性流产（recurrent spontaneous abortion，RSA）：美国生殖学会将其定义为怀孕20周前连续2次或2次以上的妊娠丢失（排除生化妊娠）[39]。有研究证实RSA蜕膜化过程中snDSC过多，或蜕膜自然杀伤细胞对snDSC清除效率减低，导致不良妊娠结局[38]。该研究团队还收集了RSA患者分泌中期内膜组织进行单细胞转录组测序，结果发现snDSC标志因子Ⅱ型脱碘酶（type 2 deiodinase，DIO2）表达更高，而DSC的标志因子清道夫受体A类成员5的表达更低，侧面证实了RSA蜕膜化过程中存在过度CS现象。1项纳入311例患者的临床研究发现，运用免疫组织化学染色对送检的子宫内膜进行p16检测，发现ESC中p16阳性细胞表达量与流产有很强的相关性[40]。Zeng SS等[41]的研究发现与对照组相比，RSA蜕膜中的DSCs表现出更高的衰老评分，同时伴随着p53/p16和SASP因子增加，表明RSA病例的蜕膜中出现过度的蜕膜衰老。

基质细胞衰老与复发性植入失败（recurrent implantation failure，RIF）：RIF定义为在多次连续体外受精（连续3次或3次以上在新鲜或冷冻周期内移植3枚优质胚胎）尝试后仍无法实现受孕[42]，是当前生殖医学面临的复杂且多方面的挑战。研究表明RIF患者蜕膜化呈现受损状态，且与蜕膜基质细胞衰老异常相关[43]。1项体外研究发现，诱导RIF患者原代ESC蜕膜化后，蜕膜化标志物催乳素、人胰岛素样生长因子结合蛋白1和叉头框蛋白O1的表达较对照组降低，snDSC的代表基因DIO2和SASP的经典因子白细胞介素-6（interleukin-6，IL-6）的表达水平也表现出同样的趋势[44]。近期的研究报道RIF患者存在ESC过度衰老的情况[45]，ESC早熟衰老使得snDSC数量增加，而导致蜕膜化不良和容受性相关因子表达失调，导致植入失败。除此之外，国外有学者整合多个研究RIF的数据结果，并在随后的分析中发现25个CS数据库基因明显改变，进一步通过机器学习筛选RIF的CS相关特征基因，分析出8个对RIF有预测价值的基因[46]。

4.2 滋养细胞衰老与妊娠

4.2.1 滋养细胞衰老与正常妊娠 胎盘形成及其功能正常对于妊娠建立与维持是必不可少的，滋养细胞是胎盘的主要组成细胞，其正常入侵对胚胎着床和胎盘发育至关重要[47]，对成功维持妊娠无疑也具有重要意义。胎盘绒毛由细胞滋养细胞、合体滋养细胞和绒毛外滋养细胞组成。随着妊娠周数的增加，合体滋养细胞会吸收细胞滋养细胞；这种现象被称为合胞融合，有证据表明，在这一过程中存在CS[3]。研究发现随着胎龄的增加，在健康的胎盘中发现衰老标志物水平升高。在足月胎盘中，滋养层衰老发生在合体滋养层形成期间，伴随胎盘老化。足月胎盘中发现衰老相关细胞周期蛋白激酶p21和p16的含量明显增加，以及环鸟苷酸-腺苷酸（cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate，cGAMP）。cGAMP的存在表明细胞质DNA在衰老过程中释放，并可触发SASP[48]。此外，在健康的胎盘合胞滋养细胞中检测到衰老标志物p53和SA-β-gal[49]。若滋养细胞功能障碍，造成胎盘发育不良可能导致许多并发症，包括子痫前期（preeclampsi，PE）、胎儿生长受限（fetal growth restriction，FGR）。

4.2.2 滋养细胞衰老与病理妊娠 滋养细胞衰老与FGR：FGR定义为胎儿体质量或腹围低于胎龄第10百分位的胎

儿[50-51]，也称为宫内生长受限（intrauterine growth restriction，IUGR），与胎盘生长、结构和功能异常相关，是胎儿发病和死亡的主要原因。研究使用免疫组化检测相同胎龄的妊娠晚期无并发症（正常）和FGR患者的胎盘的切片的衰老标志物，结果显示与正常胎盘相比，FGR中细胞周期依赖性蛋白激酶（cell cycle-dependent protein kinases，CDKs）抑制剂p15、p16和p21阳性的合体滋养细胞核的百分比明显降低；与上述标志物表达的降低一致，FGR胎盘合体滋养层中p53的核染色也明显降低[52]。这些发现表明，衰老的中心途径p16-pRb和p53-p21在FGR胎盘的合体滋养层细胞中失调。早在2010年，Biron-Shental T等[53]报道了FGR胎盘滋养细胞衰老的证据，他们证明与单纯妊娠相比，FGR妊娠中滋养层中的端粒明显缩短，滋养细胞中端粒酶RNA成分基因拷贝数减少，端粒聚集频率增加，表明FGR妊娠中的胎盘过早老化。Manna S等[54]通过检测多种衰老生物标志物来评估FGR细胞衰老导致胎盘衰老的证据，结果显示，与对照组相比，FGR胎盘中衰老相关基因ATM、细胞周期中G2期的标志物细胞周期蛋白B1和增殖细胞核抗原明显降低，母体循环干扰素γ水平明显增加，这些结果证实了FGR胎盘过早衰老。以上观察结果表明，CS对与FGR相关的胎盘病理学有直接影响。

滋养细胞衰老与PE：PE常发生在妊娠20周以上的孕妇中，其临床症状包括高血压和蛋白尿，并可伴有上腹不适、头痛、视物模糊等[55-56]。Wang YJ等[57]的研究发现与对照组相比，PE患者胎盘中沉默信息调节因子1（the silent information regulator sirtuin 1，SIRT1）明显下调，衰老和细胞外基质（extracellular matrix，ECM）相关蛋白水平上调，免疫组化显示这些变化仅限于合体滋养层，SIRT1的下调通过调节细胞周期、ECM产生和细胞骨架重组的靶标加速合体滋养层的衰老，从而导致PE。Lekva T[58]认为子痫前期滋养细胞端粒缩短与CS增加和端粒平衡机制改变有关，该研究还发现，与晚期子痫和健康对照组相比，早期PE（妊娠<34周）的母亲和胎儿的发病率通常更严重，且早期子痫的胎盘样本中SA-β-Gal和p16的表达高于晚期子痫和对照组。可见，端粒稳态受损和衰老标志物增加在PE胎盘中是存在的，且在早期PE中更为明显。1项体外研究将人滋养层（HTR-8/SV-neo）置于缺氧状态以建立体外PE模型，结果发现PE模型中抗衰老基因Klotho的水平下降，而衰老标记基因p16和p21表达上调，表明疾病状态下这些基因表达失调触发了人滋养层的细胞衰老[59]。

5 抗衰老治疗的研究进展

最近消除衰老细胞的新疗法（Senotherapies）的开发引起了人们的关注。Senotherapies采用药物通过消除衰老细胞、抑制SASP或在衰老发生之前抑制衰老来减轻衰老细胞的有害作用[60]。Kusama K等[61]用不同的抗衰老药物干预蜕膜化的ESC，结果发现用槲皮素和/或达沙替尼处理可去除衰老的蜕膜细胞，并增强其余ESC的蜕膜化。在一项细胞实验研究中，Deryabin PI和Borodkina AV[45]使用雷帕霉素和二甲双胍（SASP抑制剂）处理不同衰老水平的ESC并观察蜕膜化情况，发现二甲双胍在共培养模型（snDSC与DSC）中可以遏抑继发性衰老的发生，而雷帕霉素则没有这种作用。需要强调的是，二甲双胍只在衰老水平较高的ESC中改善蜕膜化状态，而在正常ESC则不行。研究发现二甲双胍抑制PE大鼠胎盘组织中炎症通路活化和炎症因子IL-6等的生成，减少氧化应激，发挥潜在的抗衰老作用[62]。

6 结 语

随着人类对体外和体内衰老细胞特征的了解不断加深，蜕膜化及胎盘形成过程中基质细胞及滋养细胞的衰老被广泛关注。以上研究表明细胞衰老是正常妊娠进展中蜕膜化和胎盘发育所必需的，端粒缩短、缺氧等刺激因素可介导子宫内膜基质细胞和滋养细胞异常衰老诱发蜕膜化不良和胎盘功能障碍，最终造成多种不良妊娠结局。阐明CS在妊娠蜕膜化及胎盘形成中的作用机制有助于开发新的靶向消除衰老细胞，且侵入性较小的治疗方法，以预防和逆转不良妊娠结局并增加后代的福祉。

参 考 文 献

[1] Knopf P，Pacheco-Torres J，Zizmare L，et al. Metabolic fingerprinting by nuclear magnetic resonance of hepatocellular carcinoma cells during p53 reactivation-induced senescence[J]. NMR Biomed，2024，37(9)：e5157.

[2] Deryabin P，Griukova A，Nikolsky N，et al. The link between endometrial stromal cell senescence and decidualization in female fertility：the art of balance[J]. Cell Mol Life Sci，2020，77(7)：1357-1370.

[3] 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.

[4] Reimann M，Lee S，Schmitt CA. Cellular senescence：neither irreversible nor reversible[J]. J Exp Med，2024，221(4)：e20232136.

[5] Princilly J，Veerabhadrappa B，Rao NN，et al. Cellular senescence in aging：molecular basis，implications and therapeutic interventions[J]. Adv Protein Chem Struct Biol，2023，136：1-33.

[6] Karin O，Agrawal A，Porat Z，et al. Senescent cell turnover slows with age providing an explanation for the Gompertz law[J]. Nat Commun，2019，10(1)：5495.

[7] Azarm K，Bhardwaj A，Kim E，et al. Persistent telomere cohesion protects aged cells from premature senescence[J]. Nat Commun，2020，11(1)：3321.

[8] Mizi A，Zhang S，Papantonis A. Genome folding and refolding in

differentiation and cellular senescence[J]. Curr Opin Cell Biol, 2020, 67:56-63.

[9] Bellei B, Picardo M. Premature cell senescence in human skin: dual face in chronic acquired pigmentary disorders[J]. Ageing Res Rev, 2020,57:100981.

[10] Bitencourt TC, Vargas JE, Silva AO, et al. Subcellular structure, heterogeneity, and plasticity of senescent cells[J]. Aging Cell, 2024, 23(4):e14154.

[11] Kluge V, Kappelmann-Fenzl M, Fischer S, et al. Alternative Wnt-signaling axis leads to a break of oncogene-induced senescence[J]. Cell Death Dis, 2024, 15(2):166.

[12] Pathare ADS, Loid M, Saare M, et al. Endometrial receptivity in women of advanced age: an underrated factor in infertility[J]. Hum Reprod Update, 2023, 29(6):773-793.

[13] Ibragimova M, Kussainova A, Aripova A, et al. The molecular mechanisms in senescent cells induced by natural aging and ionizing radiation[J]. Cells, 2024, 13(6):550.

[14] Saez-Atienzar S, Masliah E. Cellular senescence and Alzheimer disease: the egg and the chicken scenario[J]. Nat Rev Neurosci, 2020, 21(8):433-444.

[15] SenNet Consortium. NIH SenNet Consortium to map senescent cells throughout the human lifespan to understand physiological health [J]. Nat Aging, 2022, 2(12):1090-1100.

[16] Hou JX, Zheng Y, Gao CJ. Regulation of cellular senescence by innate immunity[J]. Biophys Rep, 2023, 9(6):338-351.

[17] Mohamad Kamal NS, Safuan S, Shamsuddin S, et al. Aging of the cells: insight into cellular senescence and detection Methods[J]. Eur J Cell Biol, 2020, 99(6):151108.

[18] García-Fleitas J, García-Fernández A, Martí-Centelles V, et al. Chemical strategies for the detection and elimination of senescent cells [J]. Acc Chem Res, 2024, 57(9):1238-1253.

[19] Neurohr GE, Terry RL, Lengefeld J, et al. Excessive cell growth causes cytoplasm dilution and contributes to senescence[J]. Cell, 2019, 176(5):1083-1097.

[20] Wen JH, He XH, Feng ZS, et al. Cellular protein aggregates: formation, biological effects, and ways of elimination[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(10):8593.

[21] Machado-Oliveira G, Ramos C, Marques ARA, et al. Cell senescence, multiple organelle dysfunction and atherosclerosis[J]. Cells, 2020, 9(10):2146.

[22] Martini H, Passos JF. Cellular senescence: all roads lead to mitochondria[J]. FEBS J, 2023, 290(5):1186-1202.

[23] Di Micco R, Krizhanovsky V, Baker D, et al. Cellular senescence in ageing: from mechanisms to therapeutic opportunities[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2021, 22(2):75-95.

[24] Zhu HY, Li QQ, Liao TP, et al. Metabolomic profiling of single enlarged lysosomes[J]. Nat Methods, 2021, 18(7):788-798.

[25] Anzell AR, Maizy R, Przyklenk K, et al. Mitochondrial quality control and disease: insights into ischemia-reperfusion injury[J]. Mol Neurobiol, 2018, 55(3):2547-2564.

[26] Ye GW, Xie ZY, Zeng HQ, et al. Oxidative stress-mediated mitochondrial dysfunction facilitates mesenchymal stem cell senescence in ankylosing spondylitis[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(9):775.

[27] Vizioli MG, Liu TH, Miller KN, et al. Mitochondria-to-nucleus retrograde signaling drives formation of cytoplasmic chromatin and inflammation in senescence[J]. Genes Dev, 2020, 34(5/6):428-445.

[28] Despres J, Ramdani Y, di Giovanni M, et al. Replicative senescence of human dermal fibroblasts affects structural and functional aspects of the Golgi apparatus[J]. Exp Dermatol, 2019, 28(8):922-932.

[29] Lee JH, Lee J. Endoplasmic reticulum (ER) stress and its role in pancreatic β-cell dysfunction and senescence in type 2 diabetes[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(9):4843.

[30] Tan B, Jaulin A, Bund C, et al. Matrix metalloproteinase-11 promotes early mouse mammary gland tumor growth through metabolic reprogramming and increased IGF1/AKT/FoxO1 signaling pathway, enhanced ER stress and alteration in mitochondrial UPR[J]. Cancers, 2020, 12(9):2357.

[31] Mao XJ, Bharti P, Thaivalappil A, et al. Peroxisomal abnormalities and catalase deficiency in Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome [J]. Aging, 2020, 12(6):5195-5208.

[32] Jin P, Duan XR, Li L, et al. Cellular senescence in cancer: molecular mechanisms and therapeutic targets[J]. MedComm, 2024, 5(5): e542.

[33] Zhou WJ, Yang HL, Mei J, et al. Fructose-1,6-bisphosphate prevents pregnancy loss by inducing decidual COX-2^+ macrophage differentiation[J]. Sci Adv, 2022, 8(8):eabj2488.

[34] 李路豪，王清仪，涂许许，等. p53基因与女性生殖关系的研究进展[J]. 重庆医科大学学报，2023，48(11)：1302-1307.
Li LH, Wang QY, Tu XX, et al. Advances in research on the relationship between p53 gene and female reproduction[J]. J Chongqing Med Univ, 2023, 48(11):1302-1307.

[35] 陆思宇，苏　燕，尹　鑫，等. 转录因子EB对早孕小鼠子宫内膜蜕膜化的影响[J]. 重庆医科大学学报，2020，45(5)：615-619.
Lu SY, Su Y, Yin X, et al. Effect of transcription factor EB on endometrial decidualization in early pregnant mice[J]. J Chongqing Med Univ, 2020, 45(5):615-619.

[36] Rawlings TM, Makwana K, Taylor DM, et al. Modelling the impact of decidual senescence on embryo implantation in human endometrial assembloids[J]. Elife, 2021, 10:e69603.

[37] Brighton PJ, Maruyama Y, Fishwick K, et al. Clearance of senescent decidual cells by uterine natural killer cells in cycling human endometrium[J]. Elife, 2017, 6:e31274.

[38] Lucas ES, Vrljicak P, Muter J, et al. Recurrent pregnancy loss is associated with a pro-senescent decidual response during the peri-implantation window[J]. Commun Biol, 2020, 3(1):37.

[39] Deng TQ, Liao XY, Zhu SM. Recent advances in treatment of recurrent spontaneous abortion[J]. Obstet Gynecol Surv, 2022, 77(6): 355-366.

[40] Parvanov D, Ganeva R, Vidolova N, et al. Decreased number of p16-positive senescent cells in human endometrium as a marker of miscarriage[J]. J Assist Reprod Genet, 2021, 38(8): 2087-2095.

[41] Zeng SS, Liang YY, Lai SY, et al. TNFα/TNFR1 signal induces excessive senescence of decidua stromal cells in recurrent pregnancy loss[J]. J Reprod Immunol, 2023, 155: 103776.

[42] Rokhsartalab Azar P, Maleki Aghdam M, Karimi S, et al. Uterine fluid microRNAs in repeated implantation failure[J]. Clin Chim Acta, 2024, 558: 119678.

[43] Pantos K, Grigoriadis S, Maziotis E, et al. The role of interleukins in recurrent implantation failure: a comprehensive review of the literature[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(4): 2198.

[44] Zhou MJ, Xu HH, Zhang D, et al. Decreased PIBF1/IL6/p-STAT3 during the mid-secretory phase inhibits human endometrial stromal cell proliferation and decidualization[J]. J Adv Res, 2021, 30: 15-25.

[45] Deryabin PI, Borodkina AV. Stromal cell senescence contributes to impaired endometrial decidualization and defective interaction with trophoblast cells[J]. Hum Reprod, 2022, 37(7): 1505-1524.

[46] Zhao XX, Zhao Y, Jiang YP, et al. Deciphering the endometrial immune landscape of RIF during the window of implantation from cellular senescence by integrated bioinformatics analysis and machine learning[J]. Front Immunol, 2022, 13: 952708.

[47] Zhou XB, Xu YC, Ren SN, et al. Trophoblast PR-SET7 dysfunction induces viral mimicry response and necroptosis associated with recurrent miscarriage[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2023, 120(25): e2216206120.

[48] Cindrova-Davies T, Fogarty NME, Jones CJP, et al. Evidence of oxidative stress-induced senescence in mature, post-mature and pathological human placentas[J]. Placenta, 2018, 68: 15-22.

[49] Secomandi L, Borghesan M, Velarde M, et al. The role of cellular senescence in female reproductive aging and the potential for senotherapeutic interventions[J]. Hum Reprod Update, 2022, 28(2): 172-189.

[50] 张 雪, 漆洪波. 胎盘发育研究回顾与展望[J]. 重庆医科大学学报, 2021, 46(9): 1023-1026.

Zhang X, Qi HB. The retrospect and prospect of research on the placenta development[J]. J Chongqing Med Univ, 2021, 46(9): 1023-1026.

[51] Rodriguez-Sibaja MJ, Lopez-Diaz AJ, Valdespino-Vazquez MY, et.al. Placental pathology lesions: international society for ultrasound in obstetrics and gynecology vs. society for maternal-fetal medicine fetal growth restriction definitions[J]. Am J Obstet Gynecol MFM, 2024, 3: 101422.

[52] Gal H, Lysenko M, Stroganov S, et al. Molecular pathways of senescence regulate placental structure and function[J]. EMBO J, 2020, 39(15): e105972.

[53] Biron-Shental T, Kidron D, Sukenik-Halevy R, et al. TERC telomerase subunit gene copy number in placentas from pregnancies complicated with intrauterine growth restriction[J]. Early Hum Dev, 2011, 87(2): 73-75.

[54] Manna S, Mc Elwain CJ, Maher GM, et al. Heterogenous Differences in Cellular Senescent Phenotypes in Pre-Eclampsia and IUGR following Quantitative Assessment of Multiple Biomarkers of Senescence [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(4): 3101.

[55] Jung E, Romero R, Yeo L, et al. The etiology of preeclampsia[J]. Am J Obstet Gynecol, 2022, 226(2 Suppl): S844-S866.

[56] 杨 岚, 肖建平, 石 皓, 等. 胎盘生长因子、可溶性fms样酪氨酸激酶-1及糖基化纤连蛋白在子痫前期预测中的应用价值[J]. 重庆医科大学学报, 2024, 49(1): 50-54.

Yang L, Xiao JP, Shi H, et al. Application value of placental growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase-1, and glycosylated fibronectin in the prediction of preeclampsia[J]. J Chongqing Med Univ, 2024, 49(1): 50-54.

[57] Wang YJ, Zhang YY, Wu YQ, et al. SIRT1 regulates trophoblast senescence in premature placental aging in preeclampsia[J]. Placenta, 2022, 122: 56-65.

[58] Lekva T, Roland MCP, Estensen ME, et al. Dysregulated non-coding telomerase RNA component and associated exonuclease XRN1 in leucocytes from women developing preeclampsia-possible link to enhanced senescence[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 19735.

[59] Xu BM, Cheng F, Xue XL. Klotho-mediated activation of the anti-oxidant Nrf2/ARE signal pathway affects cell apoptosis, senescence and mobility in hypoxic human trophoblasts: involvement of Klotho in the pathogenesis of preeclampsia[J]. Cell Div, 2024, 19(1): 13.

[60] Blagosklonny MV. Anti-aging: senolytics or gerostatics (unconventional view)[J]. Oncotarget, 2021, 12(18): 1821-1835.

[61] Kusama K, Yamauchi N, Yoshida K, et al. Senolytic treatment modulates decidualization in human endometrial stromal cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2021, 571: 174-180.

[62] 张 阳, 钟彦琪, 邹 丽, 等. 细胞衰老在子痫前期中的研究进展[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2023, 52(6): 868-872.

Zhang Y, Zhong YQ, Zou L, et al. Research progress of cell senescence in preeclampsia[J]. Acta Med Univ Sci Technol Huazhong, 2023, 52(6): 868-872.

（责任编辑：曾 玲）