

DOI: 10.16781/j.0258-879x.2018.04.0422

· 综述 ·

## 细胞衰老相关分泌表型因子及其分子调控机制研究进展

王 瑜, 朱振新, 蔡清萍\*

海军军医大学(第二军医大学)长征医院普外二科, 上海 200003

**[摘要]** 细胞衰老是增殖细胞脱离细胞周期呈永久性生长停滞的状态, 其显著特点之一是分泌大量生物活性物质, 即细胞衰老相关分泌表型(SASP)因子。SASP因子的分泌大致可分为DNA损伤快速旁分泌期、SASP早期、SASP成熟期3个阶段。SASP因子的分子调控机制复杂, 涉及DNA损伤反应、p38丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路、核因子 $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)及CCAAT/增强子结合蛋白 $\beta$ (C/EBP $\beta$ )激活、SASP基因表观遗传学改变、基因转录后调控和自噬等。SASP因子能改变细胞微环境导致的多种病理状态的发生, 已成为调节衰老效应的药物靶标, 为肿瘤和年龄相关性疾病提供了新的治疗方向。基于此, 本文对SASP因子进行了分类, 总结了其在生物过程中的作用, 并深入探讨其调控机制。

**[关键词]** 细胞衰老; 衰老相关分泌表型; DNA损伤; p38蛋白; 核因子 $\kappa$ B; CCAAT/增强子结合蛋白 $\beta$ ; 表观遗传学; 自噬

[中图分类号] R 364.3

[文献标志码] A

[文章编号] 0258-879X(2018)04-0422-06

### Senescence-associated secretory phenotype and its complex regulation networks: a review of molecular mechanisms

WANG Yu, ZHU Zhen-xin, CAI Qing-ping\*

Department of General Surgery (II), Changzheng Hospital, Navy Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200003, China

**[Abstract]** Cellular senescence is a state of permanent growth arrest characterized by an irreversible exit from the cell cycle and the secretion of senescence-associated secretory phenotype (SASP). The secretory process of SASP can be roughly divided into three steps: DNA damage response (DDR)-rapid paracrine, early and mature stages. The complex molecular regulation mechanisms of SASP involve DDR, p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) signal pathway, activation of nuclear factor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) and CCAAT/enhancer-binding protein  $\beta$  (C/EBP $\beta$ ), epigenetic alterations of SASP gene, post-transcriptional regulation of gene and autophagy. SASP regulates a variety of pathological states caused by microenvironment changes and has been a drug target to regulate the aging effect, which providing a new therapeutic method for tumor and age-related pathological states. In this paper, we classified the different types of SASP, reviewed the role of SASP in biological processes and discussed the related molecular mechanisms.

**[Key words]** cell senescence; senescence-associated secretory phenotype; DNA damage; p38 protein; nuclear factor  $\kappa$ B; CCAAT/enhancer-binding protein  $\beta$ ; epigenetics; autophagy

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2018, 39(4): 422-427]

细胞衰老是指增殖细胞脱离细胞周期呈永久性生长停滞的状态, 可由多种因素诱发<sup>[1]</sup>。可分为增殖衰老和早熟衰老2种类型, 前者是因细胞在复制过程中发生端粒缩短和DNA损伤的累积而引起衰老; 后者是细胞在DNA损伤、氧化应激、电离辐射、抗肿瘤药物等非端粒信号的刺激下发生衰老。细胞衰老一直被认为是机体对抗肿瘤发生的重

要手段之一<sup>[2]</sup>。但近年研究发现, 衰老细胞可通过分泌细胞衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP)因子影响细胞微环境, 在耐药、促进未衰老细胞增殖等方面起重要作用。SASP因子已成为调节衰老效应的药物靶标, 为肿瘤和年龄相关性疾病治疗提供了新的方向。本文主要就SASP因子及其分子调控机制作一综述。

[收稿日期] 2017-08-21 [接受日期] 2017-12-25

[基金项目] 国家自然科学基金(8137260, 81100629)。Supported by National Natural Science Foundation of China (8137260, 81100629)。

[作者简介] 王 瑜, 硕士生。E-mail: wy20151252czgs@smmu.edu.cn

\*通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-81885601, E-mail: caiqingping@smmu.edu.cn

## 1 SASP 因子

衰老细胞代谢显著增强<sup>[3]</sup>, 能分泌大量生长因子、细胞因子和蛋白酶等, 统称为 SASP 因子。SASP 因子可通过自分泌加快衰老进程, 也可通过旁分泌促进衰老。同时, SASP 因子可促进对衰老细胞的免疫监视, 有助于清除肿瘤组织中的衰老细胞, 对肿瘤微环境有重要影响。

1.1 SASP 分期 衰老细胞需要长达 10 d 左右的时间才能成熟<sup>[4]</sup>。SASP 作为衰老细胞的显著特点之一, 其调控过程具有时空特异性。SASP 成熟模型的诱导过程可分成 3 期。

1.1.1 DNA 损伤反应 (DNA damage response, DDR) 相关快速旁分泌期 在端粒缩短、细胞毒药物、电离辐射、癌基因活化、氧化应激等条件下, 细胞生长停滞并有选择性地分泌某些因子, 但由于缺乏衰老表型, 很难区分是衰老相关生长停滞 (senescence-associated growth arrest, SAGA) 还是一般生长停滞。因此, 细胞生长停滞单独发生并不意味着它和衰老程序有关, 有可能是因为 DNA 损伤修复或凋亡。由于这种短暂的模糊性, 有学者提出 DNA 损伤旁观者效应, 即衰老刺激前 36 h 引起的 DDR 与快速旁分泌直接相关<sup>[5]</sup>。由于 DNA 损伤几乎一直与衰老诱导有关, DDR 相关快速旁分泌期被认为是 SASP 必须经历的最早程序。

1.1.2 SASP 早期 SASP 早期即诱导细胞衰老数天之后便有可检测的 SASP 早期因子, 然而具体时间并未定义。这个时段可以在细胞外环境中检测到 SASP 代表性因子白细胞介素 (interleukin, IL) -1 $\alpha$ , 但浓度不高<sup>[6]</sup>。此阶段衰老细胞的主要特点是通过分泌 SASP 早期因子逐步形成自我扩增 SASP 自分泌环<sup>[7]</sup>。

1.1.3 SASP 成熟期 衰老细胞继续自我扩增 4~10 d 后达到成熟状态, 即大多数研究者认为的 SASP 功能状态。但这种自我扩增并非无限, 微 RNA (microRNA) 可抑制 SASP 晚期无限自我放大<sup>[8]</sup>, 是否存在其他抑制机制尚需进一步研究。

1.2 成熟期 SASP 因子 SASP 成熟期持续时间最长, 为主要功能期, 其主要 SASP 因子可分为可溶性信号因子、蛋白酶、细胞外基质蛋白 3 类。

1.2.1 可溶性信号因子 CXCL-1 和 CXCL-2 等趋化因子家族成员是衰老成纤维细胞的主要 SASP 因

子, 其中 CXCL-2 在癌前病变组织中表达增加<sup>[9]</sup>。CXCL-2 可通过激活衰老细胞自我扩增分泌程序影响 DNA 损伤检查点的激活, 从而加快细胞衰老<sup>[10]</sup>。IL-8 也是衰老肿瘤细胞分泌的 SASP 因子之一, 它是粒细胞和单核细胞中 CXCL-1/CXCL-2 受体的有效激动剂, 能介导靶细胞向肿瘤微环境迁移<sup>[9]</sup>, 促进肿瘤血管生成和肿瘤细胞增殖<sup>[11]</sup>。

IL-6 是最显著的 SASP 因子之一。研究发现, IL-6 是 Janus 酪氨酸激酶/信号转导和转录活化因子 (Janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT) 信号通路的主要调节因子, 具有促进肿瘤细胞增殖、侵袭和免疫抑制的作用, 可诱导乳腺癌细胞 MCF-7 发生纤维细胞形态改变, 并使之具备干细胞属性<sup>[12]</sup>。此外, IL-6/IL-6 受体/Akt (Ser 473) /STAT3/Cyclin D1 信号通路是 IL-6 刺激 MCF-7 细胞增殖的主要信号通路<sup>[13]</sup>。在衰老细胞模型中, 持续的 DNA 损伤信号通路直接调控 IL-6 分泌, 而非依赖 p53 信号通路。通过分泌 IL-6, 衰老细胞可诱导周围细胞膜上表达 IL-6 受体及 gp130 信号复合体的细胞发生衰老<sup>[14]</sup>。

IL-1 在衰老的上皮细胞、成纤维细胞以及化疗诱导的衰老肿瘤细胞中的表达和分泌均增加, 其能与 IL-1 受体/Toll 样受体结合激活核因子  $\kappa$ B (nuclear factor  $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B), 从而引起 SASP 因子表达增加。异位表达 IL-1 $\alpha$  能激活 SASP 样反应, 导致人胚肺成纤维细胞 IMR90 发生衰老, 而通过遗传和药理方式抑制 IL-1 受体或炎症复合体能预防衰老, 表明 IL-1 $\alpha$  能维持并介导周围正常细胞发生衰老<sup>[6]</sup>。

1.2.2 蛋白酶 基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 成员在人类和老鼠衰老成纤维细胞分泌的 SASP 因子中常呈升高趋势, 如 MMP-1、MMP-3、MMP-10 等。在肿瘤发展过程中, MMP 主要降解细胞外基质, 破坏基底膜, 从而排除肿瘤细胞浸润及转移的首要障碍。此外, 衰老细胞分泌的 MMP-1/MMP-3 在一些情况下可以影响 SASP 可溶性信号因子的活性, 如裂解 CXCL-1、CXCL-2、CXCL-4 以及 IL-8<sup>[15]</sup>。

衰老细胞分泌的另一蛋白酶家族是纤溶酶原激活剂, 包括组织型纤溶酶原激活剂 (tissue plasminogen activator, tPA) 和尿激酶纤溶酶原激活剂 (urokinase plasminogen activator, uPA)。

uPA 和 tPA 激活的纤溶酶能裂解多种细胞外基质。研究表明,在衰老内皮细胞、肺和皮肤上皮细胞中,纤溶酶原激活剂的活性升高近 50 倍<sup>[16-17]</sup>。

1.2.3 细胞外基质蛋白 肿瘤细胞外基质蛋白包括整合素、胶原蛋白、纤维蛋白、纤连蛋白、细胞黏合素-C 和层粘连蛋白。细胞外基质成分改变在肿瘤的发生、发展、侵袭、血管生成和免疫适应等过程中起重要作用。衰老的成纤维细胞能调节周围细胞分泌整合素,从而影响细胞外基质成分。整合素可以增强细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)和 Rho 激酶(Rho kinase, ROCK)激活产生的收缩性和焦点粘连来干扰上皮形态,促进肿瘤恶变<sup>[18]</sup>。

## 2 SASP 因子的分子调控机制

NF- $\kappa$ B 是衰老细胞分泌 SASP 因子的核心调控部件。NF- $\kappa$ B 的激活需要通过基因毒性应激激活 DDR 和 p38 丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK) 应激通路,前者的激活可以导致 SASP 相关基因转录;而后者的激活可以引起染色体重塑,导致 SASP 相关基因发生表观遗传学改变,进而促进 SASP 相关基因转录。此外,SASP 程序的所有阶段均存在自分泌增强循环,可以增强 SASP 因子的成熟,其由多个层面进行调控。

2.1 DDR 基因毒性应激可触发多种类型的 DDR,但引发衰老的应激反应几乎均产生 DNA 双链断裂(DNA double-strand breaks, DSBs),并立即启动 DDR。DSBs 被 MRN 复合物(MRE11、Rad51 和 NBS1)识别,招募和激活丝氨酸/苏氨酸激酶共济失调突变基因(ataxia telangiectasia-mutated gene, ATM),从而激活的 ATM 磷酸化组蛋白变体  $\gamma$ H2AX、p53 结合蛋白 1(p53-binding protein 1, 53BP1) 和检查点激酶 2(checkpoint kinase 2, Chk2) 等多种底物。大多数 DDR 蛋白在 DSBs 位置累积,造成局部形成核结构,称为 DNA 损伤灶(DNA damage of focal, DDF)。来自 DDF 的 DDR 级联信号进一步局部招募 DNA 修复组件,同时向远端传递细胞周期检查点信号,包括激活 Chk2、p53 和 p21 信号通路等。只有不可挽回的 DNA 损伤和持续的 DDR 信号才能激活衰老相关表型<sup>[19]</sup>。如以 0.5 Gy 的电离辐射照射正

常人成纤维细胞时可发生短暂的 DDF、DDR 和细胞生长停滞,但这种损伤能很快修复。此外,如以 10 Gy 的电离辐射照射正常人成纤维细胞,细胞 DNA 多处将发生 DDF,此时的 DDF 被称为“能增强衰老的染色质变化”的 DNA 片段或 DNA 瘢痕(DNA-SCARS)<sup>[20]</sup>。DNA-SCARS 中 DDR 介质的积累是调节 SAGA 和 SASP 所需的持续 DDR 信号的直接来源。消除 DNA-SCARS 中的 ATM、CHK2、NBS1 和 H2AX 等 DDR 蛋白,能有效阻止 IL-6、IL-8 等 SASP 因子的分泌。与之类似的是,抑制衰老细胞中 ATM 活性能有效阻止 IL-6 分泌,提示 DDR 对于维持 SASP 是必需的。

在细胞内外应激条件刺激下,p38 MAPK 活化,通过激活 p53/p21、p16/PRB 信号通路影响 SAGA。研究表明,使用药物或基因抑制 p38 MAPK 可防止大多数正常衰老细胞 SASP 因子的分泌<sup>[21]</sup>。重要的是,在没有其他诱导衰老的刺激存在时,激活 p38 MAPK 信号通路可诱导 SASP,且 p38 MAPK 活化后动力学和早期、成熟期 SASP 发展动力学密切平行,使其成为 SASP 基本分子调节机制的有力竞争者。此外,p38 MAPK 调节 SASP 并不依赖 ATM 依赖的 DDR,如抑制 p38 MAPK 并不能阻止持久的 DDR。p38 MAPK 信号通路活化诱导 SASP 分泌绕过 DDR 蛋白 ATM,表明 p38 MAPK 可能比 ATM 更靠近 SASP<sup>[22]</sup>。

2.2 NF- $\kappa$ B、CCAAT/增强子结合蛋白(CCAAT/enhancer-binding protein, C/EBP) NF- $\kappa$ B 在正常情况下与核因子  $\kappa$ B 抑制蛋白(NF- $\kappa$ B inhibitor, I $\kappa$ B)结合而处于失活状态定位于细胞质。在应激条件下,I $\kappa$ B 激酶(I $\kappa$ B kinase, IKK)降解 I $\kappa$ B,NF- $\kappa$ B 发生核转移并活化。NF- $\kappa$ B 是 SASP 因子的主要调节蛋白,在癌基因 R4S 诱导的衰老成纤维细胞中,NF- $\kappa$ B 亚基 p65 缺失可降低 IL-1 $\alpha$ 、IL-6 等 SASP 前炎症因子的表达。在射线诱导的衰老成纤维细胞中,NF- $\kappa$ B 亚基 RelA 缺失也导致 SASP 因子表达减少<sup>[22]</sup>。虽然引起 NF- $\kappa$ B 活化的确切机制尚不清楚,但已发现几条信号通路与 NF- $\kappa$ B 存在交联,如 DDR 关键分子 ATM 通过调节 IKK 激活 NF- $\kappa$ B<sup>[23]</sup>;p38 MAPK 信号通路可通过丝裂原和应激激活蛋白激酶(mitogen- and stress-activated protein kinase, MSK) 1 和 MSK2 磷酸化 NF- $\kappa$ B 亚基 p65 间接激活 NF- $\kappa$ B。转录因子 GATA 结合蛋

白4 (GATA-binding protein 4, GATA4) 也被认为可通过间接活化 NF- $\kappa$ B 调节 SASP; 在正常情况下 GATA4 通过 p62 介导的选择性自噬降解, 而在衰老细胞中 GATA4 通过 ATM 依赖方式稳定, 并导致 E3 泛素连接酶 (TRAF3IP2) 表达增强, 后者与 NF- $\kappa$ B 激活直接相关<sup>[24]</sup>。

在癌基因诱导衰老 (oncogene-induced senescence, OIS) 细胞中, 转录因子 C/EBP $\beta$  通过 pRB 依赖和 p53 非依赖的方式发挥作用。然而, C/EBP 家族中只有 C/EBP $\beta$ -1 被证实在 SASP 中起作用<sup>[10]</sup>。在 OIS 细胞中, C/EBP $\beta$  被招募至 *IL-6* 基因启动子区域, 提示 C/EBP $\beta$  与 OIS 细胞中 SASP 因子的转录有关。此外, C/EBP $\beta$  在 *IL-6* 自分泌正反馈加强 SASP 炎性网络 *IL-8* 激活中扮演重要角色, 表明 C/EBP 可能是 SASP 早期放大阶段的重要调节因子之一。

**2.3 衰老相关表观遗传学改变** 在组蛋白甲基化和乙酰化调节酶在启动子水平的活动引起染色质松弛和局部重塑, 从而影响 SASP 相关基因的转录。DNA 甲基化通常与基因表达抑制有关, 因此, 衰老刺激引起的 DNA 甲基化状态改变可能有助于特定的衰老相关基因表达, 如 SASP 的过度表达。有研究发现衰老相关基因激活增加与多梳复合物等组蛋白抑制标志物减少有关<sup>[25]</sup>, 与上述观点一致。Ras-sen 细胞中组蛋白 H3K9 甲基化水平 (H3K9<sup>me2</sup>) 下降明显, 尤其是在 *IL-6*、*IL-8* 启动子; 这种甲基化水平的下降是蛋白酶体降解组蛋白赖氨酸甲基转移酶 G9A 和 G9A 样蛋白 (G9A-like protein, GLP) 的结果, 而 G9A 和 GLP 由 ATM 依赖的信号通路产生<sup>[26]</sup>。此外, 胶质瘤细胞异位过表达 *JMJD3/KDM6B*, 能使组蛋白 H3K27<sup>me3</sup> 去甲基化, 并促进衰老相关表型和 MMP 等 SASP 因子的表达<sup>[27]</sup>。此外, 去乙酰化酶 1 (sirtuin 1, SIRT1) 可通过去乙酰化转录因子 p53、NF- $\kappa$ B 以及组蛋白负性调控基因表达。在无应激刺激细胞中 SIRT1 与 SASP 因子如 *IL-6* 和 *IL-8* 基因的启动子区域结合, 阻止 SASP 因子转录; 而在 DNA 损伤诱导的衰老细胞中, SIRT1 游离于这些区域, 导致 *IL-6* 和 *IL-8* 启动子 (H3K9 和 H4K16) 的乙酰化水平增加, 转录增强<sup>[28]</sup>。在没有持续性 DNA 损伤的情况下, 正常细胞暴露于去乙酰化酶抑制剂能诱导衰老相关表型及 *IL-6* 和 *IL-8* 表达, 提示 SASP 激活

可能是由于染色质重塑, 而非 DNA 链断裂<sup>[29]</sup>。

**2.4 SASP 相关基因转录后调控** 多种 RNA 结合蛋白参与调节 SASP 因子。例如在正常成纤维细胞中, 核因子 90 通过结合 mRNA 3' 非编码区抑制翻译, 而在复制衰老的成纤维细胞中核因子 90 表达减少, SASP 因子表达增强<sup>[30]</sup>。AU 结合因子 (AU-binding factor, AUF) 1 也具有类似作用, 它可通过结合 *IL-6*、*IL-8* mRNA 的 3' 非编码区下调 mRNA 表达; DNA 损伤可抑制 AUF1, 进而导致 mRNA 稳定性增强<sup>[21]</sup>, 这提示 mRNA 稳定性可能是 SASP 主要调节方式之一。

有研究表明哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 在调节翻译后 SASP 因子的蛋白水平中具有重要作用。在 X 线和 RAS 诱导的衰老成纤维细胞中 mTOR 能显著减少 SASP 因子。在 OIS 中, MAP 激酶活化蛋白激酶 2 (MAP kinase-activated protein kinase 2, MAPKAPK2) 能抑制 ZFP36L1 降低 SASP 因子 mRNA 水平, 而 mTOR 能在翻译水平调节 MAPKAPK2 表达, 因此在衰老细胞中, mTOR 可通过上调 MAPKAPK2 增加 SASP 因子的表达, 且 mTOR 抑制剂雷帕霉素可降低衰老成纤维细胞 SASP 因子的水平<sup>[31]</sup>。

**2.5 自噬** 在应激状态下, 自噬活动增强有助于最小化损伤, 使细胞存活<sup>[32]</sup>。衰老细胞中常见自噬泡, 提示自噬和衰老密切相关<sup>[33]</sup>。自噬可引起衰老, 也可阻碍衰老。特别的是, 敲除自噬相关基因 (autophagy-related gene, ATG) 5 和 ATG7 可延迟 SASP 因子 *IL-6*、*IL-8* 表达<sup>[34]</sup>, 但并不改变 mRNA 水平, 上述发现提示自噬可直接调节转录后 SASP 因子蛋白水平。在化疗诱导的细胞衰老中, 自噬能保护细胞躲避致死性细胞毒性药物的作用, 并且促进 SASP 因子的表达<sup>[32]</sup>。自噬与衰老关系密切, 其机制还需进一步研究。

### 3 小结

主流观点认为细胞衰老是机体防止细胞恶变的基本措施之一。然而, SASP 可通过改变细胞微环境促进炎症和细胞增殖, 从而促进肿瘤发生和发展<sup>[35]</sup>, 表明细胞衰老是肿瘤进展的障碍; 但衰老细胞如不及时清除, 则会通过 SASP 强化肿瘤发生。SASP 可能是肿瘤预后不良的重要标志。随着对

SASP 分子调控机制了解的增加,通过药物或者基因方法抑制 ATM、NF- $\kappa$ B、mTOR 信号通路可能成为抑制 SASP 不良作用的重要手段。

### [参考文献]

- [1] HAYFLICK L, MOORHEAD P S. The serial cultivation of human diploid cell strains[J]. *Exp Cell Res*, 1961, 25: 585-621.
- [2] CAMPISI J, D'ADDA DI FAGAGNA F. Cellular senescence: when bad things happen to good cells[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8: 729-740.
- [3] WILEY C D, CAMPISI J. From ancient pathways to aging cells-connecting metabolism and cellular senescence[J]. *Cell Metab*, 2016, 23: 1013-1021.
- [4] BAKER D J, SEDIVY J M. Probing the depths of cellular senescence[J]. *J Cell Biol*, 2013, 202: 11-13.
- [5] MALAQUIN N, CARRIER-LECLERC A, DESSUREAULT M, RODIER F. DDR-mediated crosstalk between DNA-damaged cells and their microenvironment[J]. *Front Genet*, 2015, 6: 94.
- [6] ACOSTA J C, BANITO A, WUESTEFELD T, GEORGILIS A, JANICH P, MORTON J P, et al. A complex secretory program orchestrated by the inflammasome controls paracrine senescence[J]. *Nat Cell Biol*, 2013, 15: 978-990.
- [7] HERRANZ N, GALLAGE S, MELLONE M, WUESTEFELD T, KLOTZ S, HANLEY C, et al. mTOR regulates MAPKAPK2 translation to control the senescence-associated secretory phenotype[J]. *Nat Cell Biol*, 2015, 17: 1205-1217.
- [8] BHAUMIK D, SCOTT G K, SCHOKRPUR S, PATIL C K, ORJALO A V, RODIER F, et al. MicroRNAs miR-146a/b negatively modulate the senescence-associated inflammatory mediators IL-6 and IL-8[J]. *Aging (Albany NY)*, 2009, 1: 402-411.
- [9] ACOSTA J C, GIL J. A role for CXCR2 in senescence, but what about in cancer?[J]. *Cancer Res*, 2009, 69: 2167-2170.
- [10] ACOSTA J C, O'LOGHLEN A, BANITO A, GUIJARRO M V, AUGERT A, RAGUZ S, et al. Chemokine signaling via the CXCR2 receptor reinforces senescence[J]. *Cell*, 2008, 133: 1006-1018.
- [11] DI MITRI D, TOSO A, CHEN J J, SARTI M, PINTON S, JOST T R, et al. Tumour-infiltrating Gr-1<sup>+</sup> myeloid cells antagonize senescence in cancer[J]. *Nature*, 2014, 515: 134-137.
- [12] ORTIZ-MONTERO P, LONDOÑO-VALLEJO A, VERNOT J P. Senescence-associated IL-6 and IL-8 cytokines induce a self- and cross-reinforced senescence/inflammatory milieu strengthening tumorigenic capabilities in the MCF-7 breast cancer cell line[J]. *Cell Commun Signal*, 2017, 15: 17.
- [13] BARAJAS-GÓMEZ B A, ROSAS-CARRASCO O, MORALES-ROSALES S L, PEDRAZA VÁZQUEZ G, GONZÁLEZ-PUERTOS V Y, JUÁREZ-CEDILLO T, et al. Relationship of inflammatory profile of elderly patients serum and senescence-associated secretory phenotype with human breast cancer cells proliferation: role of IL6/IL8 ratio[J]. *Cytokine*, 2016, 91: 13-29.
- [14] KOJIMA H, KUNIMOTO H, INOUE T, NAKAJIMA K. The STAT3-IGFBP5 axis is critical for IL-6/gp130-induced premature senescence in human fibroblasts[J]. *Cell Cycle*, 2012, 11: 730-739.
- [15] KUILMAN T, PEEPER D S. Senescence-messaging secretome: SMS-ing cellular stress[J]. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9: 81-94.
- [16] COMI P, CHIARAMONTE R, MAIER J A. Senescence-dependent regulation of type 1 plasminogen activator inhibitor in human vascular endothelial cells[J]. *Exp Cell Res*, 1995, 219: 304-308.
- [17] WEST M D, SHAY J W, WRIGHT W E, LINSKENS M H. Altered expression of plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor during cellular senescence[J]. *Exp Gerontol*, 1996, 31(1/2): 175-193.
- [18] PASZEK M J, ZAHIR N, JOHNSON K R, LAKINS J N, ROZENBERG G I, GEFEN A, et al. Tensional homeostasis and the malignant phenotype[J]. *Cancer Cell*, 2005, 8: 241-254.
- [19] ROSSIELLO F, HERBIG U, LONGHESE M P, FUMAGALLI M, D'ADDA DI FAGAGNA F. Irreparable telomeric DNA damage and persistent DDR signalling as a shared causative mechanism of cellular senescence and ageing[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2014, 26: 89-95.
- [20] RODIER F, CAMPISI J. Four faces of cellular senescence[J]. *J Cell Biol*, 2011, 192: 547-556.
- [21] ALSPACH E, FLANAGAN K C, LUO X, RUHLAND M K, HUANG H, PAZOLLI E, et al. p38MAPK plays a crucial role in stromal-mediated tumorigenesis[J]. *Cancer Discov*, 2014, 4: 716-729.
- [22] FREUND A, PATIL C K, CAMPISI J. p38MAPK is a novel DNA damage response-independent regulator of the senescence-associated secretory phenotype[J]. *EMBO J*, 2011, 30: 1536-1548.
- [23] MIYAMOTO S. Nuclear initiated NF- $\kappa$ B signaling: NEMO and ATM take center stage[J]. *Cell Res*, 2011, 21: 116-130.
- [24] KANG C, XU Q, MARTIN T D, LI M Z, DEMARIA M, ARON L, et al. The DNA damage response induces inflammation and senescence by inhibiting autophagy of GATA4[J/OL]. *Science*, 2015, 349: aaa5612. doi: 10.1126/science.aaa5612.

- [25] MARTIN N, RAGUZ S, DHARMALINGAM G, GIL J. Co-regulation of senescence-associated genes by oncogenic homeobox proteins and polycomb repressive complexes[J]. *Cell Cycle*, 2013, 12: 2194-2199.
- [26] TAKAHASHI A, IMAI Y, YAMAKOSHI K, KUNINAKA S, OHTANI N, YOSHIMOTO S, et al. DNA damage signaling triggers degradation of histone methyltransferases through APC/C (Cdh1) in senescent cells[J]. *Mol Cell*, 2012, 45: 123-131.
- [27] PERRIGUE P M, SILVA M E, WARDEN C D, FENG N L, REID M A, MOTA D J, et al. The histone demethylase jumonji coordinates cellular senescence including secretion of neural stem cell-attracting cytokines[J]. *Mol Cancer Res*, 2015, 13: 636-650.
- [28] HAYAKAWA T, IWAI M, AOKI S, TAKIMOTO K, MARUYAMA M, MARUYAMA W, et al. SIRT1 suppresses the senescence-associated secretory phenotype through epigenetic gene regulation[J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10: e0116480. doi: 10.1371/journal.pone.0116480.
- [29] PAZOLLI E, ALSPACH E, MILCZAREK A, PRIOR J, PIWNICA-WORMS D, STEWART S A. Chromatin remodeling underlies the senescence-associated secretory phenotype of tumor stromal fibroblasts that supports cancer progression[J]. *Cancer Res*, 2012, 72: 2251-2261.
- [30] TOMINAGA-YAMANAKA K, ABDELMOHSEN K, MARTINDALE J L, YANG X, TAUB D D, GOROSPE M. NF90 coordinately represses the senescence-associated secretory phenotype[J]. *Aging (Albany NY)*, 2012, 4: 695-708.
- [31] LABERGE R M, SUN Y, ORJALO A V, PATIL C K, FREUND A, ZHOU L, et al. mTOR regulates the pro-tumorigenic senescence-associated secretory phenotype by promoting IL1A translation[J]. *Nat Cell Biol*, 2015, 17: 1049-1061.
- [32] DORR J R, YU Y, MILANOVIC M, BEUSTER G, ZASADA C, DÄBRITZ J H, et al. Synthetic lethal metabolic targeting of cellular senescence in cancer therapy[J]. *Nature*, 2013, 501: 421-425.
- [33] NARITA M, YOUNG A R, ARAKAWA S, SAMARAJIWA S A, NAKASHIMA T, YOSHIDA S, et al. Spatial coupling of mTOR and autophagy augments secretory phenotypes[J]. *Science*, 2011, 332: 966-970.
- [34] YOUNG A R, NARITA M, FERREIRA M, KIRSCHNER K, SADAIE M, DAROT J F, et al. Autophagy mediates the mitotic senescence transition[J]. *Genes Dev*, 2009, 23: 798-803.
- [35] COPPE J P, DESPREZ P Y, KRTOLICA A, CAMPISI J. The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression[J]. *Annu Rev Pathol*, 2010, 5: 99-118.

[本文编辑] 曾奇峰