

李雪婵,韩乐,王雪文,等. 啮齿类动物衰老模型研究新进展 [J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(12): 1605-1609.

Li XC, Han L, Wang XW, et al. Research progress in aging rodent models [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(12): 1605-1609.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2023.12.011

啮齿类动物衰老模型研究新进展

李雪婵^{1#}, 韩乐^{1#}, 王雪文¹, 柳立军², 吴建军¹, 王晶^{1*}

(1. 甘肃中医药大学公共卫生学院, 兰州 730000;

2. 兰州大学第一医院生殖医学中心, 兰州 730000)

【摘要】 衰老是一种随着时间积累而发生的退行性变化的过程, 年龄相关疾病与衰老密切相关。目前, 探索衰老发生发展的原因和机制, 寻找能有效延缓衰老、预防或治疗衰老疾病的药物, 是人类面临的巨大挑战。衰老动物模型的构建是衰老研究必须涉及的重要手段。各种衰老动物模型都有不同的衰老机制, 不同的衰老动物模型各有优缺点, 适合不同的研究目的。本文以啮齿类动物所构建的衰老模型进行综述, 为衰老研究提供资料。

【关键词】 衰老模型; 啮齿类动物; 机制

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2023) 12-1605-05

Research progress in aging rodent models

LI Xuechan^{1#}, HAN Le^{1#}, WANG Xuewen¹, LIU Lijun², WU Jianjun¹, WANG Jing^{1*}

(1. School of Public Health, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China.

2. Reproductive Medicine Center, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000)

Corresponding author: WANG Jing. E-mail: jwang_2017@hotmail.com

【Abstract】 Aging is a process of degenerative change that occurs as a result of time-related accumulation, associated with age-related diseases. Understanding the causes and mechanisms of aging and finding drugs that can effectively delay aging and prevent and cure age-related diseases currently present a great challenge for humans. Aging animal models thus represent an important tool in aging research, and various aging animal models have been created using different aging mechanisms. These different models having specific advantages and disadvantages, making them suitable for different research purposes. This review considers aging rodent models to provide information for aging research.

【Keywords】 aging model; rodents; mechanism

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

衰老是指机体随着年龄的增长而发生的组织结构、生理功能和心理行为上的退行性变化^[1-2]。糖尿病、癌症、心脑血管疾病、神经退行性疾病都与衰老密切相关, 是当前影响老年人生命健康的重要疾病^[3]。阐明衰老的机制, 开发延缓或逆转衰老的

药物是一项关系国计民生的任务。

在此过程中, 开发构建衰老动物模型, 是探索衰老机理、筛选抗衰老药物、预防老年性疾病的关键手段之一。目前, 以啮齿类动物(大鼠或小鼠)构建的衰老模型种类较多, 每种模型都有不同的机理

【基金项目】 国家自然科学基金(82060829, 81760835), 甘肃省陇东生物资源保护利用与生态修复重点实验室开放基金(LDSWZY2002-3)。Funded by National Natural Science Foundation of China (82060829, 81760835), Foundation of Gansu Key Laboratory of Protection and Utilization for Biological Resources and Ecological Restoration (LDSWZY2002-3).

【作者简介】 李雪婵(1998—), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 临床检验诊断学。Email: 1390699161@qq.com;

韩乐(1997—), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 临床检验诊断学。Email: 2744002508@qq.com。

#共同第一作者

【通信作者】 王晶(1982—), 女, 博士, 副教授, 硕士生导师, 研究方向: 利用组学技术进行疾病诊断和机制研究。

Email: jwang_2017@hotmail.com

和特点,选择合适的衰老模型,对研究衰老机制和开发抗衰老药物至关重要。因此,本文综述了近年来在临床科研中常用的啮齿类动物衰老模型,以及其在衰老和抗衰老研究中的应用进展,希望以此为切入点拓展此类研究更多的思路和视角。

1 各种啮齿类动物衰老模型

1.1 自然动物模型

1.1.1 自然衰老模型

自然衰老模型的主要表现是,几乎所有器官结构和功能的退化,学习记忆能力以及免疫功能的下降,最符合人类衰老的特征,也可作为衡量其他衰老模型的尺度^[4-7]。目前,大鼠和小鼠是此类模型中最常用的实验动物,因为与其他动物相比,大鼠和小鼠寿命周期较短、价格便宜、容易繁殖^[8]。而且,啮齿类动物大约 99% 基因与人类相同,许多系统(如免疫、内分泌和消化系统)在结构和功能上也与人类相似^[7]。建模时,1 ~ 2 月龄的小鼠或 3 ~ 5 月龄的大鼠被安置在屏障环境实验室中,按常规饮食喂养。12 ~ 24 月龄小鼠视为老龄;21 ~ 26 月龄视为大鼠衰老早期,30 ~ 32 月龄为衰老晚期^[9]。张敏等^[10]选择雌性 SD 大鼠喂养 22 月后,发现老年雌性大鼠中骨钙含量、骨密度、雌激素及雌激素受体发生显著性改变,提示该模型可用于老年骨质疏松症的研究。

1.1.2 SAM 模型

快速老化小鼠(senescence accelerated mouse, SAM)是一种选择性近交系小鼠,于 1970 年在京都大学被开发^[11]。经过 20 多年的发展,该模型已非常成熟,其特点是随着年龄的增长而快速、不可逆地老化。目前已有 12 个亚系,各亚系表现出不同的病理表型^[4],包括神经退行性改变、学习记忆功能障碍、免疫系统功能障碍等^[12]。快速老化的 P 系(SAMP)表现出的病理表型与老年人相似,如 SAMP1、P2、P7、P9、P10、P11 亚系出现的大脑存在老年淀粉样变性,SAMP6 出现老年骨质疏松症,SAMP8 表现出典型的学习和记忆障碍^[13],也是一种自发性痴呆模型。SAMP10 是唯一出现与衰老相关脑萎缩的啮齿类模型,是研究与衰老相关的神经元减少及脑萎缩的最佳模型^[14]。SAMP6 是研究老化骨与质疏松的有益模型^[15]。SAM 模型在衰老及与衰老相关疾病的遗传研究中具有很大的优势,但价格较高、货源不充足,这在实验设计前需要考虑。

1.2 化学干预模型

D-半乳糖在 1985 年被徐馥本用于构建衰老模型,有研究者发现给小鼠注射 D-半乳糖后会导致与自然衰老相似的衰老特征,缩短寿命^[1,16]。关于其中的机制,有学者认为过量注射的 D-半乳糖,在醛糖还原酶的催化下,会使机体细胞中的半乳糖被还原为半乳糖醇,因不能被细胞进一步代谢而逐渐积累在细胞内,破坏机体正常的渗透压,导致细胞肿胀,最终引起机体生化变化、免疫功能障碍、细胞变性等类似自然衰老的表现。还有一种观点认为,D-半乳糖在半乳糖氧化酶的作用下,被催化生成过氧化氢,导致活性氧(reactive oxygen species, ROS)的形成,进而加速机体老化^[17-18]。该模型操作方法简单、成本低、实验结果明显、稳定,已成为国内公认的衰老动物模型,被广泛应用于抗衰老研究。但值得注意的是,该模型在不同实验室的造模剂量、造模时间、给药途径等方面的报道存在较大差异,文献报道中评估衰老的各项指标也有所不同^[19]。例如,Sun 等^[20]使用体重和器官指数作为该模型图成功的标志;Qian 等^[21]通过测定大鼠血清中过氧化氢酶活性和脂质过氧化物(lipid peroxidation, LPO)、晚期糖基化终末产物(advanced glycosylation end products, AGEs)、MDA 含量来判断该模型是否成功建立;Pan 等^[22]在研究又以 D-半乳糖组 P53 和 P21 蛋白的表达增加,来反映该模型的建立。因此,将 D-半乳糖诱导衰老模型应用于衰老研究时,应综合考虑以上影响造模的条件,并根据具体情况选择相应的衰老指标进行检测,从而确定模型的建立。

1.3 物理干预模型

1.3.1 胸腺切除术老化模型

胸腺作为 T 淋巴细胞产生的主要部位和免疫系统的关键器官,其退化直接影响机体的免疫功能^[23]。切除小鼠胸腺不仅会降低免疫反应,还会使学习能力下降^[24-25]。切除胸腺会导致小鼠肝中脂质过氧化代谢物丙二醛增加,葡萄糖代谢受损,从而产生与人类衰老相似的病理变化^[26]。因此,切除胸腺也可作为一种模拟衰老的方法。与 D-半乳糖诱导衰老模型和 SAM 模型相比,切除胸腺的动物模型在免疫衰老研究方面具有更大的优势,而且不需要大量的人力和物力^[4,27-28]。但由于动物胸腺被切除,无法定性或定量测量衰老的一些免疫指标,可能会影响实验的可靠性^[4]。此外,实验动物摘除胸腺后容易导致死亡,不同人员取组织器官的手法不

同,影响器官的完全程度,从而造成实验结果的误差^[4,27]。

1.3.2 全身辐射(TBI)早衰模型

利用 X 射线和 γ 射线的全身放射治疗(total body irradiation, TBI)可通过直接电离效应和辐射过程间接产生自由基,引起细胞和组织损伤^[29]。研究发现,亚致死性全身放射会导致小鼠进行性早衰,与对照组相比,TBI 小鼠逐渐出现老化的时间大约提前了 2 倍。而且,TBI 小鼠的老化表型与未受照射的老龄小鼠表型相似,TBI 小鼠是一个有效的早衰模型^[30]。Velegzhaninov 等^[31]进行 γ 射线照射观察,用剂量为 0、10、30、50、90、120、150、200 和 500 mGy 以及 1、2 Gy 的射线进行实验,结果发现,低剂量(30 mGy) γ 辐射可提高正常人成纤维细胞的整体增殖潜力,若要用于衰老建模时,照射剂量要高得多。此模型实验操作简便,效果迅速,但 TBI 早衰小鼠模型仅表现早衰的某些方面特征,模型评估都是在短时间内进行的^[30-33],而且放射线对人体有危害,操作风险较大,对实验条件和实验人员都有较高要求。

1.3.3 臭氧致衰老动物模型

臭氧是一种强氧化剂,常温下在机体内促进氧自由基的产生,造成细胞变性死亡,进而引发机体内多器官的功能衰退^[19,34]。根据这一机制,建立了臭氧大鼠衰老模型,作为一种急性衰老模型,该模型操作简便、时间短、成功率高,可用于研究衰老相关疾病的形态学和行为学方面,是国际公认的衰老模型^[34]。该模型估算的参数包括血清 SOD 活性、MDA、葡萄糖、胆固醇、器官指数和耐寒能力^[9]。研究表明,臭氧会导致胸腺和脾萎缩、免疫反应下降、学习能力受损,严重者还会出现阿尔茨海默病症状^[19,34]。李军等^[35]发现,臭氧诱导衰老可诱导心脏、肾、肺和皮肤等多种组织衰老,并导致类似自然衰老的表型。然而,臭氧建模会永久性损伤包括干细胞在内的所有受体细胞,对受体造成致命损伤,使宿主难以维持正常的生理衰老,对相关研究和药物筛选造成了局限。

1.4 基因敲除/敲入致衰老模型

1.4.1 基因敲除模型

在啮齿类动物机体内敲除 Ercc1 基因、或者 SIRT6 基因可缩短动物寿命,同时也表现出多个器官生理性衰老的表型^[19]。Ercc1^{-/-}小鼠出现与自然衰老小鼠相似的细胞负荷度,以及早衰体征,如体

重减轻、神经元减少、骨髓萎缩,以及主要器官(如肝、肾、骨骼肌和血管)的病理性老化^[36]。这类小鼠模型的衰老速度大约是野生型小鼠的 6 倍,是研究快速老化的适宜模型^[19]。Lombard 等^[37]将小鼠体内 SIRT1 ~ SIRT7 家族的 7 个基因依次敲除,敲除 SIRT6 的小鼠与其他小鼠相比,多个器官出现生理性退化,并伴有骨密度降低、皮下脂肪减少、淋巴细胞减少等早衰症状。SIRT6 缺失小鼠的寿命只有大约 4 周,生存期相对较短,因此,不利于较长时间的干预实验研究^[19]。

1.4.2 基因敲入-线粒体 DNA 聚合酶突变模型

PolgA 是细胞核中编码线粒体 DNA (mitochondrial, mtDNA) 聚合酶的催化亚基^[38]。mtDNA 突变在机体发育过程中的不断累积,是导致衰老的重要因素之一^[39]。利用 PolgA 对小鼠进行基因改造,发现 mtDNA 突变累积比野生型小鼠更快。mtDNA 突变会引起不可逆的细胞凋亡,导致组织功能障碍,出现大量与年龄相关的体征变化,例如,体重减轻、渐进性听力丧失、骨质疏松、皮下脂肪减少、脱发、生育率降低、自发活动减少等^[40-41]。该模型最初是为了验证线粒体衰老理论而创建的^[42]。尽管该模型会表现出许多和其他模型一样的早衰特征,但这类模型不伴随活性氧(ROS)或氧化应激水平的显著增加^[43]。

2 总结及展望

综上所述,目前已有多种啮齿类动物衰老模型成为人类研究衰老机制的有效工具。然而各类模型表现出的病理改变各不相同,都有其各自的长处与不足。在众多动物衰老模型中,自然动物模型较为常用,这种衰老模型最为符合人类衰老的特征,但是鼠类货源难以获得。D-半乳糖诱导衰老模型其实验结果明显、稳定,应用较为广泛,但在不同实验室造模剂量、时间等方面差异较大。物理损伤模型其操作简单且成功率较高,但对受体损伤较大。基因敲除/敲入致衰老模型其衰老速度快,可以缩短观察周期,但操作较为复杂。建议根据不同的实验经费、实验设备、实验周期和研究目的选择更符合需求的衰老模型。

关于衰老的研究一直是人们关注的热点,只有真正地了解衰老及相关机制,才能探索出延缓衰老的有效方法。虽然各种衰老动物模型被建立,并应用于衰老机理和抗衰老研究,但由于衰老所涉及影

响的范围广泛,如神经系统退化、生殖能力减退等多方面,目前并没有一种模型能够应用于所有方面的衰老研究。因此,根据研究目的,并依据不同衰老模型的自身特点和优势,选择适合的模型进行机制研究和药物筛选至关重要。此外,随着细胞、分子生物学等实验技术的不断进步,基因工程、人工智能、机器学习等新型技术的不断发展,未来将有更多更新的、更合适的衰老动物模型被建立,从而助力于人类抗衰老研究,实现全民健康的发展需要。

参 考 文 献(References)

- [1] Azman KF, Zakaria R. D-Galactose-induced accelerated aging model: an overview [J]. *Biogerontology*, 2019, 20(6): 763–782.
- [2] Tabula Muris Consortium. A single-cell transcriptomic atlas characterizes ageing tissues in the mouse [J]. *Nature*, 2020, 583(7817): 590–595.
- [3] Saul D, Kosinsky RL. Epigenetics of aging and aging-associated diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(1): 401.
- [4] 陈强威, 江涛, 唐春萍. 动物衰老模型建立与机制的研究进展 [J]. *广东药科大学学报*, 2018, 34(1): 119–123.
Chen QW, Jiang T, Tang CP. Progress on the establishment and mechanism of animal aging model [J]. *J Guangdong Pharm Univ*, 2018, 34(1): 119–123.
- [5] Hurley MJ, Urrea C, Garduno BM, et al. Genome sequencing variations in the *Octodon degus*, an unconventional natural model of aging and Alzheimer's disease [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 894994.
- [6] Schumacher B, Pothof J, Vijg J, et al. The central role of DNA damage in the ageing process [J]. *Nature*, 2021, 592(7856): 695–703.
- [7] 卢延华, 管博文, 孟爱民. 衰老动物模型及其研究进展 [J]. *中国比较医学杂志*, 2019, 29(9): 109–113.
Lu YH, Guan BW, Meng AM. Research progress in aging animal models [J]. *Chin J Comp Med*, 2019, 29(9): 109–113.
- [8] 李少创, 韩诚, 秦亚莉, 等. 阿尔茨海默病实验动物模型评述 [J]. *中国实验动物学报*, 2022, 30(1): 131–145.
Li SC, Han C, Qin YL, et al. A review of experimental animal models of Alzheimer's disease [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2022, 30(1): 131–145.
- [9] 孙凯, 蒋伟文. 鼠衰老模型的建模方法概述 [J]. *中华老年口腔医学杂志*, 2017, 15(3): 181–184.
Sun K, Jiang WW. A review of methods for ageing mouse models [J]. *Chin J Geriatr Dent*, 2017, 15(3): 181–184.
- [10] 张敏, 郭雄, 章晓风, 等. 老龄雌性大鼠骨代谢的实验模型研究 [J]. *现代预防医学*, 2010, 37(16): 3118–3119, 3121.
Zhang M, Guo X, Zhang XF, et al. Study on the bone metabolism of aged female rats [J]. *Mod Prev Med*, 2010, 37(16): 3118–3119, 3121.
- [11] Ueda Y, Inui A, Mifune Y, et al. Molecular changes to tendons after collagenase-induced acute tendon injury in a senescence-accelerated mouse model [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2019, 20(1): 120.
- [12] 谢颖, 杨玉媚, 和蕊, 等. 保健灸益寿延年研究中衰老动物模型的筛选 [J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(2): 784–788.
Xie Y, Yang YM, He R, et al. Screening of senile animal models in the study of health-care moxibustion for life extension [J]. *Chin J Tradit Chin Med Pharm*, 2023, 38(2): 784–788.
- [13] 尹丹阳, 胡怡, 史仍飞. 动物衰老模型的研究进展 [J]. *实验动物与比较医学*, 2023, 43(2): 156–162.
Yin DY, Hu Y, Shi RF. Advances in animal aging models [J]. *Lab Anim Comp Med*, 2023, 43(2): 156–162.
- [14] 张慧叶, 种文强, 李昂, 等. 阿尔茨海默症动物模型研究概述及其非实验死亡原因的分析 [J]. *中国医药导报*, 2020, 17(12): 36–40.
Zhang HY, Zhong WQ, Li A, et al. Overview of animal model study of Alzheimer's disease and analysis of non-experimental causes of death [J]. *Chin Med Herald*, 2020, 17(12): 36–40.
- [15] Huang YM, Xu BE, Kuai Z, et al. Glucagon-like peptide-2 ameliorates age-associated bone loss and gut barrier dysfunction in senescence-accelerated mouse prone 6 mice [J]. *Gerontology*, 2023, 69(4): 428–449.
- [16] hwe T, Bo-Htay C, Leech T, et al. D-galactose-induced aging does not cause further deterioration in brain pathologies and cognitive decline in the obese condition [J]. *Exp Gerontol*, 2020, 138: 111001.
- [17] 叶睿, 周浩, 陈婷, 等. pVAX-GHRH 表达质粒对 D-半乳糖诱导老年动物骨质疏松的影响 [J]. *中国兽医学报*, 2021, 41(11): 2182–2189, 2195.
Ye R, Zhou H, Chen T, et al. Effect of pVAX-GHRH expression plasmid on D-galactose-induced osteoporosis in elderly animals [J]. *Chin J Vet Sci*, 2021, 41(11): 2182–2189, 2195.
- [18] Kumar H, Bhardwaj K, Valko M, et al. Antioxidative potential of *Lactobacillus* sp. in ameliorating D-galactose-induced aging [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2022, 106(13-16): 4831–4843.
- [19] He X, Wan F, Su W, et al. Research progress on skin aging and active ingredients [J]. *Molecules*, 2023, 28(14): 5556.
- [20] Sun K, Yang P, Zhao R, et al. Matrine attenuates D-galactose-induced aging-related behavior in mice *via* inhibition of cellular senescence and oxidative stress [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 7108604.
- [21] Qian J, Wang X, Cao J, et al. Dihydromyricetin attenuates D-galactose-induced brain aging of mice *via* inhibiting oxidative stress and neuroinflammation [J]. *Neurosci Lett*, 2021, 756: 135963.
- [22] Pan H, Feng W, Chen M, et al. Alginate oligosaccharide ameliorates D-Galactose-induced kidney aging in mice through activation of the Nrf2 signaling pathway [J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 6623328.
- [23] Tian W, He J, Yu H, et al. Clinical characteristics of myasthenia gravis (MG) patients developing other autoimmune

- diseases after thymectomy from one single center cohort [J]. *Thorac Cancer*, 2023, 14(2): 135-142.
- [24] Nishiyama N. Thymectomy-induced deterioration of learning and memory [J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2001, 47(1): 161-165.
- [25] Zhang Y, Saito H, Nishiyama N. Thymectomy-induced deterioration of learning and memory in mice [J]. *Brain Res*, 1994, 658(1-2): 127-134.
- [26] 高会丽, 王丹巧, 汪晓燕, 等. 不同衰老大鼠模型大脑皮层细胞凋亡状况的比较 [J]. *中国老年学杂志*, 2010, 30(15): 2144-2146.
- Gao HL, Wang DQ, Wang XY, et al. The study of apoptosis and mitochondria membrane potential of cerebral cortex cells in aging rats model induced by different methods [J]. *Chin J Gerontol*, 2010, 30(15): 2144-2146.
- [27] 龙金烈, 杨明. 一种新型致小鼠拟衰老模型的初步建立 [J]. *海南医学*, 2012, 23(5): 20-24.
- Long JL, Yang M. Construction of glucous-induced aging model in KM mice [J]. *Hainan Med J*, 2012, 23(5): 20-24.
- [28] Takeda T, Hosokawa M, Higuchi K. Senescence-accelerated mouse (SAM): a novel murine model of senescence [J]. *Exp Gerontol*, 1997, 32(1-2): 105-109.
- [29] Käsmann L, Dietrich A, Staab-Weijnitz CA, et al. Radiation-induced lung toxicity-cellular and molecular mechanisms of pathogenesis, management, and literature review [J]. *Radiat Oncol*, 2020, 15(1): 214.
- [30] Fielder E, Weigand M, Agneessens J, et al. Sublethal whole-body irradiation causes progressive premature frailty in micers [J]. *Mech Ageing Dev*, 2019, 180: 63-69.
- [31] Velegzhaninov IO, Ermakova AV, Klokov DY. Low dose ionizing irradiation suppresses cellular senescence in normal human fibroblasts [J]. *Int J Radiat Biol*, 2018, 94(9): 825-828.
- [32] Demaria M, O'Leary MN, Chang J, et al. Cellular senescence promotes adverse effects of chemotherapy and cancer relapse [J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(2): 165-176.
- [33] Dougherty JP, Springer DA, Cullen MJ, et al. Evaluation of the effects of chemotherapy-induced fatigue and pharmacological interventions in multiple mouse behavioral assays [J]. *Behav Brain Res*, 2019, 360: 255-261.
- [34] 颜少帅, 张小可, 杨现霞, 等. 迷迭香醇提取物对臭氧模型小鼠抗氧化能力的影响 [J]. *泰山医学院学报*, 2020, 41(11): 822-825.
- Yan SS, Zhang XK, Yang XX, et al. Effect of antioxidant capacity of ethanol extract of rosemary on ozone aging mice model [J]. *J Shandong First Med Univ*, 2020, 41(11): 822-825.
- [35] 李军, 张洹, 王彦平, 等. 小鼠胎盘源干细胞移植对臭氧致衰老模型的影响 [J]. *广东医学*, 2010, 31(4): 404-406.
- Li J, Zhang H, Wang YP, et al. The effect of mice placenta stem cell transplantation on mice ozone-induced aging model [J]. *Guangdong Med J*, 2010, 31(4): 404-406.
- [36] Kim DE, Dollé MET, Vermeij WP, et al. Deficiency in the DNA repair protein ERCC1 triggers a link between senescence and apoptosis in human fibroblasts and mouse skin [J]. *Aging Cell*, 2020, 19(3): e13072.
- [37] Lombard DB, Schwer B, Alt FW, et al. SIRT6 in DNA repair, metabolism and ageing [J]. *J Intern Med*, 2008, 263(2): 128-141.
- [38] Hipps D, Dobson PF, Warren C, et al. Detecting respiratory chain defects in osteoblasts from osteoarthritic patients using imaging mass cytometry [J]. *Bone*, 2022, 158: 116371.
- [39] Lazo S, Noren Hooten N, Green J, et al. Mitochondrial DNA in extracellular vesicles declines with age [J]. *Aging Cell*, 2021, 20(1): e13283.
- [40] Cai N, Wu Y, Huang Y. Induction of accelerated aging in a mouse model [J]. *Cells*, 2022, 11(9): 1418.
- [41] Kujoth GC, Hiona A, Pugh TD, et al. Mitochondrial DNA mutations, oxidative stress, and apoptosis in mammalian aging [J]. *Science*, 2005, 309(5733): 481-484.
- [42] Trifunovic A, Wredenberg A, Falkenberg M, et al. Premature ageing in mice expressing defective mitochondrial DNA polymerase [J]. *Nature*, 2004, 429(6990): 417-423.
- [43] Maclaine KD, Stebbings KA, Llano DA, Havird JC. The mtDNA mutation spectrum in the PolG mutator mouse reveals germline and somatic selection [J]. *BMC Genom Data*, 2021, 22(1): 52.

[收稿日期] 2023-09-05