

• 综述 •

## 骨髓造血干细胞髓系分化偏倚与炎性老化的研究进展

焦凝悦, 吕珊, 丁国宪\*

南京医科大学第一附属医院老年内分泌科, 江苏 南京 210029

**[摘要]** 人口老龄化是当今全球面临的重要挑战, 其中炎性老化作为衰老的核心特征之一, 与多种老年疾病的发生发展密切相关。造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC)的髓系分化偏倚是免疫衰老的关键表现, 表现为HSC向髓系细胞分化增加而向淋巴系分化减少, 导致免疫功能失调并驱动慢性炎症。文章系统阐述HSC髓系分化偏倚与炎性老化的相互作用机制, 包括骨髓微环境炎症、表观遗传改变以及线粒体功能障碍。此外, 总结靶向干预策略, 如阻断白细胞介素1信号通路、调控表观遗传修饰、重塑骨髓微环境及清除衰老细胞, 这些措施在动物模型中显示出逆转髓系分化偏倚和改善免疫功能的潜力。

**[关键词]** 造血干细胞; 髓系分化偏倚; 炎性老化; 衰老

**[中图分类号]** R392.3

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2026)04-607-08

**doi:** 10.7655/NYDXBNSN251266

## Research progress on bone marrow hematopoietic stem cells myeloid-biased differentiation and inflammaging

JIAO Ningyue, LÜ Shan, DING Guoxian\*

Department of Geriatric Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

**[Abstract]** Population aging is a major global challenge today, in which inflammaging, as one of the core features of aging, is closely associated with the development of various age-related diseases. Myeloid-biased differentiation of hematopoietic stem cell (HSC) is a key manifestation of immunosenescence, characterized by enhanced differentiation of HSC into myeloid cells and reduced lymphoid differentiation, leading to immune dysfunction and driving chronic inflammation. This review systematically elucidates the interaction mechanisms between HSC myeloid-biased differentiation and inflammaging, including bone marrow microenvironment inflammation, epigenetic alterations, and mitochondrial dysfunction. Furthermore, it summarizes targeted intervention strategies, such as blocking the interleukin-1 signaling pathway, modulating epigenetic modifications, remodeling the bone marrow microenvironment, and clearing senescent cells, which have shown potential in animal models to reverse myeloid-biased differentiation and improve immune function.

**[Key words]** hematopoietic stem cell; myeloid-biased differentiation; inflammaging; aging

[J Nanjing Med Univ, 2026, 46(04): 607-614]

人口老龄化是这个时代最重要的人口转变之一<sup>[1]</sup>。2020年, 中国60岁以上人口占比达18%, 80岁以上人口占2.5%, 预计到2050年将分别升至39%和10%<sup>[2]</sup>。衰老涉及身体组成、能量代谢、稳态机制以及神经退行等领域的渐进性改变<sup>[3]</sup>。衰老标志物

**[基金项目]** 国家自然科学基金(82471588); 江苏省自然科学基金(BK20241787)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: dinggx@njmu.edu.cn  
(ORCID: 0000-0003-0837-4683)

自2013年首次提出后, 2023年更新至12个, 2025年再次更新为14个<sup>[4-5]</sup>。目前, 部分系统的老化研究已相对成熟, 而针对造血及免疫系统老化的研究依然有待深入。造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC)是一类具有自我更新和多向分化能力的多能干细胞, 是造血及免疫系统的细胞来源<sup>[6]</sup>。在正常生理状态下, HSC通过自我更新保持干细胞库的稳定, 并通过分化补充外周血细胞<sup>[7]</sup>。HSC可根据与机体年龄相适应的功能, 调整其谱系输出能力<sup>[8]</sup>。

衰老导致机体淋巴系发育能力下降,髓系细胞生成倾向增强,称为髓系分化偏倚<sup>[9]</sup>。然而,迄今为止,关于HSC髓系分化偏倚的相关机制仍缺乏深入研究。现有研究显示,髓系分化偏倚可导致机体对感染性病原体清除不力、疫苗反应减弱以及多重疾病易感性增加,进而加重老化<sup>[10]</sup>。因此,深入理解HSC髓系分化偏倚的机制,并寻求安全有效的靶向调控措施,有助于改善老年人群免疫功能及机体炎症水平,进而一定程度上逆转老化水平。文章旨在详细阐述HSC髓系分化偏倚与炎症老化的研究现状。

## 1 炎症老化在衰老过程中发挥重要作用

### 1.1 概念

炎症老化在2000年被首次提出,是指衰老过程中因免疫系统持续应激而引发的慢性、低度炎症状态。炎症老化与免疫衰老相互作用,显著影响老年人群的发病率及死亡率<sup>[11-13]</sup>。在固有免疫层面,炎症老化可导致多种细胞功能改变:中性粒细胞衰老可增加感染和组织损伤风险;自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)数量、成熟度及功能下降;单核-巨噬细胞衰老可产生过多活性物质并出现胰岛素抵抗;树突状细胞抗原提呈能力降低<sup>[11]</sup>。在适应性免疫方面,B细胞产生免疫球蛋白能力减弱,T细胞亚群比例与功能异常,调节性免疫细胞数量变化则可能促进免疫抑制及肿瘤进展<sup>[11]</sup>。衰老免疫细胞释放的衰老相关分泌表型(senescence associated secretory phenotype, SASP)是炎症老化的重要驱动因素<sup>[12-13]</sup>。SASP包含多种促炎及免疫调节因子,可通过自分泌与旁分泌途径影响局部微环境及全身状态,其表达受多种信号通路调控。此外,氧化应激、菌群改变、细胞异常死亡等也可激活炎症反应,甚至内源性分子亦可能成为炎症老化的诱因<sup>[13-14]</sup>。该概念的提出为探索衰老机制及开发针对性干预策略提供理论依据。

### 1.2 炎症老化与机体衰老

老年人群外周循环中,促炎因子,如白介素(interleukin, IL)-6、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- $\alpha$ 等,水平较年轻人群升高,提示免疫细胞衰老与组织稳态失衡共同推动炎症老化进程<sup>[15]</sup>。衰老引起胸腺退化,进而导致幼稚T细胞减少、效应T细胞及记忆T细胞累积,其分泌的促炎因子可直接加剧炎症老化<sup>[11]</sup>。巨噬细胞吞噬能力下降,放大其分泌SASP的促炎效应<sup>[16]</sup>。线粒体功能障碍与胰

岛素抵抗均可促进SASP分泌<sup>[17]</sup>,而热卡限制或二甲双胍均可通过逆转线粒体功能障碍与胰岛素抵抗降低血清SASP水平,进一步证实代谢与炎症老化的相关性<sup>[18]</sup>。老年人群肠道有益菌减少、促炎菌增加,致使短链脂肪酸分泌减少,加重炎症老化水平<sup>[19]</sup>。肠道屏障损伤导致脂多糖进入外周循环,进而引发全身炎症<sup>[16]</sup>。有研究表明,将老年小鼠肠道菌群移植给年轻小鼠,可加速年轻小鼠HSC衰老,并升高血清IL-6水平,证明菌群对炎症老化具有驱动作用<sup>[18]</sup>。

### 1.3 炎症老化与老年相关疾病的联系

炎症老化是多种老年疾病发生发展的共同病理基础,其作用贯穿多个器官系统<sup>[15,20]</sup>。长期免疫激活及TNF- $\alpha$ 的释放可促进动脉粥样硬化形成、内皮功能紊乱及斑块不稳定<sup>[11]</sup>。慢性炎症还通过氧化应激与细胞衰老加速血管硬化与心室重构,形成“心血管炎症老化”<sup>[19]</sup>。炎症老化可破坏血-脑屏障,过度激活小胶质细胞并释放炎症因子,激活含NLR家族Pyrin域蛋白3(NLR family, pyrin domain containing protein 3, NLRP3)炎症小体,诱发神经炎症与神经元损伤,从而加速大脑衰老与认知衰退,在阿尔茨海默病和帕金森病中发挥关键作用<sup>[11,21]</sup>。在代谢综合征中,炎症老化促进脂肪组织中巨噬细胞浸润,诱发胰岛素抵抗与脂代谢异常,成为其核心发病机制之一<sup>[17]</sup>。慢性炎症干扰肌细胞代谢与再生过程,直接参与肌少症的发生与发展<sup>[15]</sup>。免疫衰老导致免疫功能下降,促进肿瘤发生并削弱免疫治疗效果,使用衰老细胞清除剂(Senolytics)可降低老年小鼠IL-6水平,改善胸腺功能并提高初始T细胞比例,表明抑制炎症老化有助于缓解衰老表型<sup>[22]</sup>。炎症老化还与肿瘤微环境的异常调控密切相关<sup>[21]</sup>。此外,老年群体因炎症老化与免疫衰老导致抗感染能力下降,对病原体易感性增高,更易进展为重症感染<sup>[15]</sup>。综上,炎症老化作为多条疾病通路的共同纽带,通过多机制、多系统的协同作用,显著增加老年人群的多病共患风险与不良预后。

## 2 HSC髓系分化偏倚在炎症老化中的关键作用

### 2.1 HSC的增殖与分化

HSC是一类具有自我更新和多向分化能力的多能干细胞,在维持造血和免疫系统的正常功能中发挥着至关重要的作用<sup>[23]</sup>。作为造血及免疫系统的细胞来源,HSC通过分化为所有血液及免疫系统细胞,维持淋巴系和髓系的谱系平衡<sup>[24]</sup>。HSC的增

殖与分化是一个复杂且精细调控的过程, 依赖内在基因网络与外在微环境协同作用维持平衡<sup>[25-27]</sup>。HSC的增殖受严格的细胞周期调控, 静止态HSC通过上调细胞周期抑制剂(如p21)维持G0期, 而激活态HSC则通过周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinase, CDK)复合物驱动细胞进入增殖周期<sup>[7]</sup>。这一过程涉及多种细胞周期蛋白、CDK及其抑制剂的动态平衡, 以确保细胞增殖的精确性和有序性<sup>[18]</sup>。骨髓微环境中的多种信号通路参与调控HSC的增殖, 如无翅型基因相关整合位点(wingless-related integration site, Wnt)、Notch、转化生长因子- $\beta$ 等信号通路, 它们通过与HSC表面受体结合, 激活下游信号分子, 调节HSC的增殖和分化命运<sup>[18, 27]</sup>。传统观点认为HSC首先分化为多能祖细胞(multipotent progenitor, MPP)。最新研究表明, HSC与MPP的关系可能更为复杂: 多数HSC与MPP谱系在胚胎发育早期即独立建立并平行发育, 而非严格的线性分化关系<sup>[25-26]</sup>。MPP具有一定的分化潜能, 可分化为不同谱系的祖细胞, 即淋巴系祖细胞(common lymphoid progenitor, CLP)和髓系祖细胞(common myeloid progenitor, CMP)<sup>[26]</sup>, 但相比HSC, 其自我更新能力显著下降。CLP是淋巴系细胞的前体, 可分化为T细胞、B细胞及NK细胞等淋巴细胞<sup>[26]</sup>。CMP可分化为粒细胞-单核细胞祖细胞(granulocyte-macrophage progenitor, GMP)和巨核细胞-红系祖细胞(megakaryocyte-erythrocyte progenitor, MEP)<sup>[26]</sup>。GMP进一步分化为各种髓系细胞, 包括粒细胞(如中性粒细胞、嗜酸性粒细胞及嗜碱性粒细胞)、单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞和巨核细胞等。MEP则最终分化为巨核细胞和红细胞<sup>[26]</sup>。骨髓微环境为HSC的增殖和分化提供必要的信号和支持, 微环境中的细胞, 如成骨细胞、内皮细胞、间充质干细胞等, 通过分泌细胞因子和生长因子, 与HSC相互作用, 调节其增殖和分化过程<sup>[25-26]</sup>。随着年龄的增长, 尽管HSC的数量增加, 但其功能减退, 表现为髓系分化偏倚增强、免疫功能下降等, 并与贫血、免疫紊乱及血液恶性肿瘤风险升高相关<sup>[28]</sup>。

## 2.2 HSC髓系分化偏倚与老化的相关性

HSC的髓系分化偏倚, 即HSC倾向分化为粒细胞、单核细胞等髓系细胞, 而非淋巴系细胞, 是免疫衰老的核心标志之一<sup>[27, 29-30]</sup>, 其通过损害适应性免疫、驱动慢性炎症、破坏造血稳态及损伤HSC自我更新能力加速机体老化, 进而引发老化-髓系分化偏倚的反馈通路, 形成恶性循环<sup>[31-33]</sup>。

### 2.2.1 损害适应性免疫功能

HSC的髓系分化偏倚是导致老年小鼠免疫衰老的关键因素<sup>[29, 32]</sup>。老年小鼠髓系分化偏倚造血干细胞(myeloid-biased hematopoietic stem cell, myHSC)比例显著增加, 导致CLP数量较年轻小鼠降低, 进而引起外周血幼稚T细胞及成熟B细胞占比与绝对计数下降<sup>[34]</sup>。功能上, myHSC移植导致年轻小鼠HSC的T细胞受体多样性下降、对病毒感染的适应性免疫反应显著减弱, 表现为病毒清除时间延长, 记忆T细胞的增殖能力下降<sup>[32]</sup>。此外, 衰老HSC中淋巴系转录因子IKAROS家族锌指蛋白1(IKAROS family zinc finger 1, IKZF1)表达降低, 可进一步抑制淋巴系分化, 但具体调控机制尚未明确<sup>[33]</sup>。

### 2.2.2 与慢性炎症形成恶性循环

髓系分化偏倚与机体慢性炎症形成恶性循环<sup>[23]</sup>。myHSC可增加中性粒细胞等髓系细胞输出, 其产生的IL-1 $\beta$ 、IL-6等促炎因子通过激活p38-转录因子CCAAT增强子结合蛋白 $\beta$ (CCAAT/enhancer binding protein beta, Cebp $\beta$ )通路反向促进HSC髓系分化, 形成正反馈循环<sup>[35]</sup>。在慢性炎症模型小鼠中, CMP中髓系转录因子CCAAT增强子结合蛋白 $\alpha$ (CCAAT/enhancer binding protein alpha, Cebp $\alpha$ )表达升高, 淋巴系转录因子IKZF1表达降低, 表明炎症可加剧髓系分化偏倚<sup>[36]</sup>。此外, 促炎因子可通过应急髓系生成途径, 直接驱动HSC髓系分化, 而阻断IL-1信号可完全消除衰老相关的髓系偏倚<sup>[37-38]</sup>。

### 2.2.3 增加造血系统恶性肿瘤风险

髓系分化偏倚是克隆性造血(clonal haematopoiesis, CH)及髓系恶性肿瘤[如骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)、急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)]的关键特征<sup>[39]</sup>。myHSC在炎症或衰老环境中易发生如DNA突变、线粒体功能障碍等不可逆损伤, 其克隆性扩张可导致CH<sup>[12, 27]</sup>。myHSC的标志物CD62p、CD150在MDS、AML患者的HSC中高表达<sup>[29]</sup>。此外, Tet家族甲基胞嘧啶双加氧酶2(Tet methylcytosine dioxygenase 2, TET2)、DNA甲基转移酶3A(DNA methyltransferase 3A, DNMT3A)等CH相关突变可增强HSC的髓系分化能力, 使AML发生风险增加<sup>[40]</sup>。

### 2.2.4 损伤HSC自我更新能力

髓系分化偏倚能通过分子通路与表观遗传调控, 不可逆地损伤HSC的自我更新功能, 破坏造血系统稳态<sup>[29, 32]</sup>。衰老HSC中簇集素(clusterin, Clu)上调是关键驱动因素, Clu通过线粒体融合蛋白2

(mitofusin2, Mfn2)-氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)-p38-Cebpb轴促进线粒体融合,增加活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成,导致HSC自我更新能力下降,敲除Cebpb可显著逆转这一现象<sup>[29]</sup>。此外,在基质抗原2(stromal antigen 2, STAG2)缺失的HSC中,髓系转录因子Spi-1原致肿瘤基因PU.1的结合位点染色质可及性增加,促进髓系分化<sup>[32]</sup>。功能上,使用CD150抗体清除老年小鼠的myHSC后,其外周血淋巴系比例显著提高,HSC自我更新能力提升,表现为移植后髓系/淋巴系分化比值降低,造血重建能力增强<sup>[41]</sup>。

### 3 HSC髓系分化偏倚机制

#### 3.1 微环境高炎症状态

老年小鼠骨髓微环境处于高炎状态<sup>[18]</sup>,其中,骨内膜基质细胞,包括骨祖细胞来源的IL-1 $\beta$ 是驱动HSC髓系偏倚的关键因子,可直接促进HSC与MPP向髓系分化<sup>[39-40]</sup>。年轻小鼠每日注射IL-1 $\beta$ 可模拟老年小鼠的造血衰老特征,而使用IL-1受体拮抗剂阿那白滞素可逆转这一衰老,恢复淋巴系和红细胞生成,改善造血再生功能<sup>[39-40]</sup>。IL-1 $\beta$ 通过激活p38-丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路及核因子 $\kappa$ B(nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)-PU.1通路,可直接或通过PU.1间接上调Cebp $\beta$ 表达,最终驱动髓系偏向分化<sup>[39-40]</sup>。TNF- $\alpha$ 作为公认的炎症生物标志物,在衰老骨髓中表达增加,通过细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)-成红细胞细胞转录因子家族1(erythroblast transformation specific 1, ETS1)通路诱导HSC表面IL-27Ra的表达,促进髓系分化偏倚<sup>[42]</sup>。敲除IL-27Ra可挽救HSC功能衰退和髓系分化偏倚,并逆转TNF- $\alpha$ 对HSC的抑制作用<sup>[42]</sup>。此外,IL-6通过非受体型酪氨酸蛋白激酶(Janus kinase, JAK)/信号转导和转录激活蛋白3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)通路增强HSC向髓系分化,且与TNF- $\alpha$ 协同作用加速HSC耗竭<sup>[18]</sup>。

#### 3.2 骨髓基质细胞功能异常

骨髓基质细胞的功能异常可破坏微环境稳态,间接促进HSC向髓系分化偏倚<sup>[25, 38]</sup>。在衰老骨髓中,骨祖细胞因启动子超甲基化下调,导致分泌型卷曲相关蛋白1(secreted frizzled-related protein 1, SFRP1)基因表达下降,其抑制Wnt信号通路的能力减弱,使得HSC内 $\beta$ 连环蛋白( $\beta$ -catenin)与p300核内结合增强,激活ROS通路,最终导致HSC自我更

新能力下降、髓系分化偏倚<sup>[25]</sup>。老年小鼠骨髓中瘦素受体(leptin receptor, LepR)阳性骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stromal cell, BMSC)扩增,Clu分泌增多,激活p38-MAPK通路并上调Cebpb表达,最终驱动髓系偏倚<sup>[29, 39]</sup>。窦状内皮细胞(sinusoidal endothelial cell, SEC)作为微环境的重要组成部分,其衰老导致血管完整性丧失,促使HSC从血管微环境迁移至骨内膜微环境,促进HSC髓系分化偏倚<sup>[25]</sup>。

#### 3.3 HSC表观遗传学改变

表观遗传修饰通过改变DNA甲基化、组蛋白修饰和染色质结构,将短期炎症信号转化为长期的基因表达模式,使HSC持续髓系分化偏倚<sup>[23, 33]</sup>。在炎症老化过程中,DNA甲基化模式发生改变<sup>[43]</sup>。DN-MT3A缺失的老年小鼠和人类HSC中,IL-1R1、Cebp $\beta$ 等启动子甲基化水平下降,可增强HSC对IL-1 $\alpha$ 的敏感性,直接驱动髓系分化。在衰老HSC中,IL-27Ra启动子的NF- $\kappa$ B p65/ETS1结合位点去甲基化,Clu基因内含子的炎症响应增强子区域组蛋白H3第27位赖氨酸的乙酰化(acetylation of histone H3 at lysine 27, H3K27ac)甲基化水平降低,可增强炎症信号通路的激活,促进髓系分化<sup>[42]</sup>。此外,TET1、断裂点簇集区(breakpoint cluster region, BCR)和艾布尔森鼠白血病病毒同源基因(Abelson murine leukemia viral oncogene homolog, ABL)1等基因启动子的异常甲基化(如TET1启动子高甲基化导致表达下调)也可直接抑制淋巴系的分化潜能<sup>[33]</sup>。组蛋白修饰包括甲基化、乙酰化等,可影响染色质的结构和基因的表达。TNF- $\alpha$ 通过ERK-ETS1通路招募组蛋白甲基转移酶(histone methyltransferase, HMT)至IL-27Ra启动子,增加激活型标记组蛋白H3第4位赖氨酸的三甲基化(tri-methylation of histone H3 at lysine 4, H3K4me3),同时减少抑制型标记组蛋白H3第27位赖氨酸的三甲基化(tri-methylation of histone H3 at lysine 27, H3K27me3),最终促进IL-27Ra表达。Clu激活的p38-MAPK通过磷酸化p300,增强其对Cebp $\beta$ 启动子的H3K27进行乙酰化修饰,进而直接驱动髓系分化<sup>[42]</sup>。相反,淋巴系分化相关基因早期B淋巴细胞因子1(EBF transcription factor 1, Ebf1)启动子的H3K27me3富集,抑制其表达。此外,衰老HSC中Ras同源基因家族成员A(Ras homolog gene family member A, RhoA)活性升高,导致核膜张力增加,破坏异染色质的稳定性,使异染色质标记组蛋白H3第9位赖氨酸的二

甲基化(di-methylation of histone H3 at lysine 9, H3K9me2)水平降低, 增强髓系基因的表达。相反, 抑制RhoA活性可恢复H3K9me2水平, 逆转HSC的髓系与淋巴系细胞分化比例。

### 3.4 线粒体功能障碍与自噬失衡

线粒体调控能量稳态与细胞命运, 其功能受损可导致免疫细胞分化缺陷、效应活性异常及慢性炎症<sup>[24]</sup>。老年小鼠HSC中, Clu表达显著上调, 且Clu阳性HSC亚群随龄增多: 6月龄小鼠Clu阳性HSC占比约10%, 而在20月龄小鼠中该比例提升至80%以上<sup>[28-29]</sup>。移植实验表明, 该亚群分化产生更多髓系细胞, 表现出显著的髓系分化偏倚。机制研究表明, Clu通过与Mfn2相互作用, 促进线粒体超融合及OXPHOS水平升高, 这一过程伴随ROS生成增加, 进而激活p38-MAPK信号通路, 并上调Cebpb的表达, 最终驱动髓系偏向分化。跨物种分析表明, 老年人类HSC中Clu表达同样上调, 且与髓系偏倚基因共表达, 提示Clu介导的髓系分化偏倚具有跨物种保守性<sup>[28-29]</sup>。此外, 老化HSC中自噬与线粒体自噬通路关键基因帕金森氏病蛋白2(Parkinson protein 2, PARK2)表达下调, 导致受损线粒体积累, 进一步激活p38-Cebpb轴。尿石素A(urolithin, UA)通过激活自噬相关蛋白5(autophagy-related protein 5, Atg5)、PARK2等自噬基因, 促进线粒体回收, 可逆转老年HSC的髓系分化偏倚并增强免疫功能<sup>[24]</sup>。

## 4 靶向髓系分化偏倚干预炎性老化的策略

### 4.1 阻断炎症信号通路

炎性老化的核心是IL-1信号通路激活, 其通过下游级联反应直接驱动骨髓微环境炎症并影响HSC髓系分化偏倚<sup>[39-40]</sup>。IL-1R1拮抗剂阿那白滞素可恢复老年小鼠HSC的长期重建能力, 增加MPP及MEP数量, 减少髓系细胞扩张, 恢复B细胞与红细胞生成<sup>[40]</sup>。在MDS患者中, IL-1、IL-1R3表达增加, 提示该通路是逆转炎性老化的潜在靶点。研究表明, 联合使用IL-1 $\alpha$ / $\beta$ 抗体可有效改善老年小鼠的髓系分化偏倚, 减缓肺恶性肿瘤进展<sup>[39]</sup>。IL-1通过诱导BMSC发生炎症反应, 并通过IL-27R间接驱动HSC髓系分化偏倚、抑制自我更新并放大炎症信号<sup>[39]</sup>。敲除IL-27Ra可逆转IL-1诱导的髓系分化偏倚, 恢复HSC淋巴系与红细胞的分化能力, 且该方案不影响机体造血稳态, 具有良好的安全性<sup>[40]</sup>。

### 4.2 调控表观遗传

SFRP1通过调控白磷酸酶2A(protein phosphatase

2A, PP2A)的调节亚基PR72/130, 降低p300在丝氨酸(serine, Ser)89位点的磷酸化水平, 进而抑制 $\beta$ -catenin/p300复合物的形成与核定位, 维持HSC自我更新与分化平衡<sup>[29]</sup>。在SFRP1缺失小鼠中, HSC中p300蛋白表达水平升高且核定位增强, 同时 $\beta$ -catenin与磷酸化的p300结合显著增加, 导致HSC自我更新能力下降、髓系分化偏倚及DNA损伤积累<sup>[29]</sup>。IQ-1作为靶向PR72/130的抑制剂, 通过与PR72/130结合, 间接恢复PP2A活性, 降低p300磷酸化水平。具体研究表明, 对SFRP1缺失小鼠腹腔注射IQ-1后, HSC细胞核p300水平及 $\beta$ -catenin/p300共定位显著降低, DNA损伤减少, 集落形成单位(colony forming unit, CFU)数量恢复至对照组水平, 且HSC的长期重建能力在一级和二级移植实验中均得到完全修复<sup>[29]</sup>。

### 4.3 重塑骨髓微环境

骨髓微环境的脂肪细胞(bone marrow adipocyte, BMAd)去分化障碍与骨髓基质刚度增加是HSC炎性老化的重要非细胞自主因素<sup>[44]</sup>。BMAd可去分化为表达LepR阳性BMSC, 后者可分泌干细胞因子(stem cell factor, SCF)、趋化因子(C-X-C基元)配体12[chemokine(C-X-C motif)ligand12, CXCL12]、IL-7等微环境因子, 支持HSC再生<sup>[44]</sup>。脂肪甘油三酯脂酶(adipose triglyceride lipase, ATGL)是去分化的关键调节因子, 特异性敲除BMSC及BMAd中的ATGL, 可阻断脂肪细胞去分化, 导致HSC自我更新能力受损、淋巴系分化减少<sup>[45]</sup>。此外, 体外实验发现老年小鼠骨髓内皮细胞硬度显著增加, 血管微环境趋于硬化, 骨髓刚度随年龄增加, Yes相关蛋白-具有PDZ结合基序的转录共激活因子(Yes associated protein-transcriptional coactivator with PDZ binding motif, Yap/Taz)信号激活参与微环境功能下降<sup>[45]</sup>。使用5%甲基丙烯酰化明胶与BMSC共培养, 可逆转老年HSC的髓系分化偏倚, 提高长期竞争性重建中的淋巴系再生比例<sup>[44]</sup>。

### 4.4 清除衰老细胞

衰老细胞及其分泌的SASP是炎性老化的重要驱动因素, 直接清除衰老细胞及抑制SASP分泌可有效逆转老化水平<sup>[41]</sup>。在造血系统中, 衰老HSC存在异质性, 其中CD150阳性的功能缺陷亚群表现出分化能力受损, 且其分泌的SASP可进一步抑制正常HSC功能, 驱动髓系分化偏倚。通过靶向清除老年小鼠CD150阳性HSC亚群, 可缓解衰老小鼠表型并延长寿命。移植年轻小鼠的CD150阴性HSC亚群

至老年小鼠体内,可恢复其造血系统的淋巴系生成能力,逆转髓系分化偏倚。原花青素 C1 (procyanidin C1, PCC1) 通过驱动 CD62L-Ca<sup>2+</sup> 轴,清除衰老粒细胞与髓系细胞,减少 SASP 分泌,缓解老年小鼠 HSC 的髓系分化偏倚,促进 B 淋巴细胞增殖,改善肌肉力量与造血再生能力,在小鼠实验中已展现显著效果<sup>[46]</sup>。此外,PCC1 可通过抑制 Cebp $\beta$  表达,减少衰老相关 B 细胞比例,维持 B 细胞稳态<sup>[46]</sup>。二甲双胍通过抑制线粒体呼吸与增加甲基化能力,靶向 DN-MT3A 突变的 HSC 及造血干/祖细胞 (haematopoietic stem and progenitor cell, HSPC),可降低其竞争优势,减少在造血系统中的克隆扩张,且该作用不影响正常 HSPC,具有突变细胞特异性<sup>[41]</sup>。

## 5 总结和展望

HSC 髓系分化偏倚与炎性老化之间存在复杂且紧密的联系,对其研究具有重要的临床意义和应用价值<sup>[47-48]</sup>。随着年龄增长,HSC 功能逐渐衰退,出现髓系分化偏倚,导致淋巴细胞生成减少和髓系细胞生成增加,进而引发免疫功能失调和炎性老化<sup>[49]</sup>。炎性老化是一种慢性低度炎症状态,与多种老年疾病的发生发展密切相关<sup>[50]</sup>。研究表明,HSC 髓系分化偏倚与炎性老化的发生机制涉及多个层面<sup>[51]</sup>。内在机制方面,基因表达变化、表观遗传修饰以及线粒体功能障碍等因素共同作用,影响 HSC 的自我更新和分化能力。外在机制上,炎症信号、骨髓微环境衰老等因素也对 HSC 功能产生重要影响。目前,针对 HSC 髓系分化偏倚与炎性老化的干预策略已取得一定进展。例如,清除髓系偏向性 HSC 可使老年免疫系统恢复活力,改善免疫功能;靶向炎症信号通路、应用营养干预等方法也显示出一定的潜力<sup>[52]</sup>。然而,这些策略仍面临诸多挑战。首先,目前在动物研究中通过抗体或小分子选择性清除髓系偏倚的 HSC 可恢复免疫功能,但如何在人体中精准识别并清除衰老 HSC 而不损伤正常细胞仍需优化,需结合人源化模型筛选特异性标志物并评估联合靶向策略的安全性<sup>[36]</sup>。其次,衰老 HSC 中表观遗传修饰的改变具有细胞异质性,如何确保药物仅作用于衰老 HSC 的关键调控区域而不影响正常造血细胞的表观遗传稳态,需要开发基于单细胞表观组学的精准递送系统。最后,骨髓基质细胞的衰老会通过旁分泌因子加剧 HSC 功能紊乱,但清除衰老基质细胞可能破坏造血微环境的结构完整性,需进一步平衡清除效率与微环境修复的协同作用<sup>[8]</sup>。未来

的研究方向应聚焦于深入解析 HSC 髓系分化偏倚与炎性老化的分子机制,明确关键信号通路和靶点,为开发更精准有效的治疗策略提供理论基础。同时,加强临床研究,验证现有干预措施的安全性和有效性,推动其从基础向临床转化。此外,单细胞测序和先进流式细胞术等新兴技术提供强大的工具来增强人们对年龄相关免疫变化的理解<sup>[53-54]</sup>。全面了解 HSC 的生物学特性和炎性老化的发生发展过程,有望为解决这一复杂的生物学问题提供新的思路和方法。

### 利益冲突声明:

所有作者声明无利益冲突。

### Conflict of Interests:

The authors have declared that no competing interests exist.

### 作者贡献声明:

焦凝悦负责文献检索、资料整理以及初稿撰写;吕珊负责论文审阅和指导;丁国宪提供监督指导。

### Author's Contributions:

JIAO Ningyue was responsible for literature search, data collection, and drafting the initial manuscript; LÜ Shan was responsible for thesis review and supervision, and DING Guoxian provided oversight guidance.

### [参考文献]

- [1] RAISI-ESTABRAGH Z, SZABO L, SCHUERMAN A, et al. Noninvasive techniques for tracking biological aging of the cardiovascular system [J]. *JACC Cardiovasc Imag*, 2024, 17(5): 533-551
- [2] FANG E F, FANG Y, CHEN G B, et al. Adapting health, economic and social policies to address population aging in China [J]. *Nat Aging*, 2025, 5(11): 2176-2187
- [3] KUO P L, SCHRACK J A, LEVINE M E, et al. Longitudinal phenotypic aging metrics in the Baltimore Longitudinal study of aging [J]. *Nat Aging*, 2022, 2(7): 635-643
- [4] LÓPEZ-OTÍN C, BLASCO M A, PARTRIDGE L, et al. Hallmarks of aging: an expanding universe [J]. *Cell*, 2023, 186(2): 243-278
- [5] KROEMER G, MAIER A B, CUERVO A M, et al. From geroscience to precision geromedicine: understanding and managing aging [J]. *Cell*, 2025, 188(8): 2043-2062
- [6] DONG F, HAO S, ZHANG S, et al. Differentiation of transplanted haematopoietic stem cells tracked by single-cell transcriptomic analysis [J]. *Nat Cell Biol*, 2020, 22(6): 630-639
- [7] LI W J, LIANG H W, AO Y X, et al. Biophysical cues of bone marrow-inspired scaffolds regulate hematopoiesis of hematopoietic stem and progenitor cells [J]. *Biomaterials*, 2023, 298: 122111

- [8] LI H, CÔTÉ P, KUOCH M, et al. The dynamics of hematopoiesis over the human lifespan[J]. *Nat Methods*, 2025, 22(2): 422-434
- [9] DORSHKIND K, HÖFER T, MONTECINO-RODRIGUEZ E, et al. Do haematopoietic stem cells age? [J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(3): 196-202
- [10] SEYMOUR F, CARMICHAEL J, TAYLOR C, et al. Immune senescence in multiple myeloma - a role for mitochondrial dysfunction? [J]. *Leukemia*, 2022, 36(10): 2368-2373
- [11] AJOLABADY A, PRATICO D, TANG D L, et al. Immunosenescence and inflammaging: Mechanisms and role in diseases[J]. *Ageing Res Rev*, 2024, 101: 102540
- [12] FULOP T, LARBI A, PAWELEC G, et al. Immunology of aging: the birth of inflammaging [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2023, 64(2): 109-122
- [13] CHEN R C, ZOU J, CHEN J W, et al. Immune aging and infectious diseases [J]. *Chin Med J*, 2024, 137(24): 3010-3049
- [14] NGUYEN T Q T, CHO K A. Targeting immunosenescence and inflammaging: advancing longevity research [J]. *Exp Mol Med*, 2025, 57(9): 1881-1892
- [15] SINGH A, SCHURMAN S H, BEKTAS A, et al. Aging and inflammation [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2024, 14(6): a041197
- [16] AGARWAL P, SAMPSON A, HUENEMAN K, et al. Microbial metabolite drives ageing-related clonal haematopoiesis *via* ALPK1 [J]. *Nature*, 2025, 642(8066): 201-211
- [17] NOH S G, KIM H W, KIM S, et al. Senoinflammation as the underlying mechanism of aging and its modulation by calorie restriction [J]. *Ageing Res Rev*, 2024, 101: 102503
- [18] LI X, LI C T, ZHANG W Y, et al. Inflammation and aging: signaling pathways and intervention therapies [J]. *Sig Transduct Target Ther*, 2023, 8: 239
- [19] SPRAY L, RICHARDSON G, HAENDELER J, et al. Cardiovascular inflammaging: mechanisms, consequences, and therapeutic perspectives [J]. *Cell Rep Med*, 2025, 6(9): 102264
- [20] FU Y C, WANG B H, ALU A Q, et al. Immunosenescence: signaling pathways, diseases and therapeutic targets [J]. *Sig Transduct Target Ther*, 2025, 10: 250
- [21] CAO Z P, WANG Z L, YANG L, et al. Reshaping the immune microenvironment and reversing immunosenescence by natural products: prospects for immunotherapy in gastric cancer [J]. *Semin Cancer Biol*, 2025, 110: 1-16
- [22] LIU Z Q, LIANG Q M, REN Y Q, et al. Immunosenescence: molecular mechanisms and diseases [J]. *Sig Transduct Target Ther*, 2023, 8: 200
- [23] LI X L, WANG J W, HU L P, et al. How age affects human hematopoietic stem and progenitor cells and the strategies to mitigate aging [J]. *Exp Hematol*, 2025, 143: 104711
- [24] GIOTRA M, CHIANG Y H, CHARMOY M, et al. Induction of mitochondrial recycling reverts age-associated decline of the hematopoietic and immune systems [J]. *Nat Aging*, 2023, 3(9): 1057-1066
- [25] CAIN T L, DERECKA M, MCKINNEY-FREEMAN S. The role of the haematopoietic stem cell niche in development and ageing [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2025, 26(1): 32-50
- [26] WEISKOPF K, SCHNORR P J, PANG W W, et al. Myeloid cell origins, differentiation, and clinical implications [J]. *Microbiol Spectr*, 2016, 4(5): 4.5.21
- [27] HETTLER F, SCHRECK C, MARQUEZ S R, et al. Osteoprogenitor SFRP1 prevents exhaustion of hematopoietic stem cells *via* PP2A - PR72/130 - mediated regulation of p300 [J]. *Haematologica*, 2023, 108(2): 490-501
- [28] KOIDE S, OSHIMA M, KAMIYA T, et al. Tracking clusterin expression in hematopoietic stem cells reveals their heterogeneous composition across the life span [J]. *Blood*, 2025, 146(1): 62-75
- [29] SUN N H, LIN C H, LI M Y, et al. Clusterin drives myeloid bias in aged hematopoietic stem cells by regulating mitochondrial function [J]. *Nat Aging*, 2025, 5(8): 1510-1527
- [30] WANG M, BRANDT L T L, WANG X N, et al. Genotoxic aldehyde stress prematurely ages hematopoietic stem cells in a p53-driven manner [J]. *Mol Cell*, 2023, 83(14): 2417-2433
- [31] SINGH A, CHIA J J, RAO D S, et al. Population dynamics modeling reveals that myeloid bias involves both HSC differentiation and progenitor proliferation biases [J]. *Blood*, 2025, 145(12): 1293-1308
- [32] ROSS J B, MYERS L M, NOH J J, et al. Depleting myeloid-biased haematopoietic stem cells rejuvenates aged immunity [J]. *Nature*, 2024, 628(8006): 162-170
- [33] SU T Y, HAUENSTEIN J, SOMUNCULAR E, et al. Aging is associated with functional and molecular changes in distinct hematopoietic stem cell subsets [J]. *Nat Commun*, 2024, 15: 7966
- [34] LEINS H, MULAW M, EIWEN K, et al. Aged murine hematopoietic stem cells drive aging-associated immune remodeling [J]. *Blood*, 2018, 132(6): 565-576
- [35] JAKOBSEN N A, TURKALJ S, ZENG A G X, et al. Selective advantage of mutant stem cells in human clonal hema-

- topoiesis is associated with attenuated response to inflammation and aging[J]. *Cell Stem Cell*, 2024, 31(8): 1127–1144.e17
- [36] COLOM DÍAZ P A, MISTRY J J, TROWBRIDGE J J. Hematopoietic stem cell aging and leukemia transformation[J]. *Blood*, 2023, 142(6): 533–542
- [37] HOSSEINI M, VOISIN V, CHEGINI A, et al. Metformin reduces the competitive advantage of Dnmt3aR878H HSPCs[J]. *Nature*, 2025, 642(8067): 421–430
- [38] BALANDRÁN J C, LASRY A, AIFANTIS I. The role of inflammation in the initiation and progression of myeloid neoplasms[J]. *Blood Cancer Discov*, 2023, 4(4): 254–266
- [39] MITCHELL C A, VEROVSKAYA E V, CALERO-NIETO F J, et al. Stromal niche inflammation mediated by IL-1 signalling is a targetable driver of haematopoietic ageing[J]. *Nat Cell Biol*, 2023, 25(1): 30–41
- [40] CAIADO F, MANZ M G. IL-1 in aging and pathologies of hematopoietic stem cells[J]. *Blood*, 2024, 144(4): 368–377
- [41] WANG Y T, ZHANG W H, ZHANG C, et al. Reducing functionally defective old HSCs alleviates aging-related phenotypes in old recipient mice[J]. *Cell Res*, 2025, 35(1): 45–58
- [42] HE H Q, XU P L, ZHANG X F, et al. Aging-induced IL27Ra signaling impairs hematopoietic stem cells[J]. *Blood*, 2020, 136(2): 183–198
- [43] PARK M D, LE BERICHEL J, HAMON P, et al. Hematopoietic aging promotes cancer by fueling IL-1 $\alpha$ -driven emergency myelopoiesis[J]. *Science*, 2024, 386(6720): eadn0327
- [44] ZHANG X Y, CAO D D, XU L T, et al. Harnessing matrix stiffness to engineer a bone marrow niche for hematopoietic stem cell rejuvenation[J]. *Cell Stem Cell*, 2023, 30(4): 378–395
- [45] HIRAKAWA H, GAO L F, TAVAKOL D N, et al. Cellular plasticity of the bone marrow niche promotes hematopoietic stem cell regeneration[J]. *Nat Genet*, 2023, 55(11): 1941–1952
- [46] LIU X X, LIU Y D, GAO Y H, et al. Single-cell profiling unveils a geroprotective role of Procyanidin C1 in hematopoietic immune system *via* senolytic and senomorphic effects[J]. *NPJ Aging*, 2025, 11: 31
- [47] KAPADIA C D, WILLIAMS N, DAWSON K J, et al. Clonal dynamics and somatic evolution of haematopoiesis in mouse[J]. *Nature*, 2025, 641(8063): 681–689
- [48] WANG J, ZHANG L L, CUI X Y, et al. Bcl11a maintains hematopoietic stem cell function but accelerates inflammation-driven exhaustion during aging[J]. *Sci Immunol*, 2025, 10(106): eadr2041
- [49] HOU J, CHEN K X, HE C, et al. Aged bone marrow macrophages drive systemic aging and age-related dysfunction *via* extracellular vesicle-mediated induction of paracrine senescence[J]. *Nat Aging*, 2024, 4(11): 1562–1581
- [50] FRANCK M, DAUNIZEAU C, ARONOFF J E, et al. Inflamm-aging as a diverse and context-dependent process: from species and population differences to individual trajectories[J]. *Ageing Res Rev*, 2026, 113: 102880
- [51] BLEVE A, MOTTA F, DURANTE B, et al. Immunosenescence, inflammaging, and frailty: role of myeloid cells in age-related diseases[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2023, 64(2): 123–144
- [52] BORGONI S, KUDRYASHOVA K S, BURKA K, et al. Targeting immune dysfunction in aging[J]. *Ageing Res Rev*, 2021, 70: 101410
- [53] TEREKHOVA M, BOHACOVA P, ARTYOMOV M N. Human immune aging[J]. *Immunity*, 2025, 58(11): 2646–2669
- [54] JIANG S, LI H Q, ZHANG L, et al. Generic diagramming platform(GDP): a comprehensive database of high-quality biomedical graphics[J]. *Nucleic Acids Res*, 2025, 53(D1): D1670–D1676

(收稿:2025-11-21;修回:2026-01-06;录用:2026-01-20)

(本文编辑:蒋莉)