

非编码RNA在衰老调控中的作用与转化应用

张 迁¹, 孟 娜², 张萌萌¹, 吉 蕾¹

(1. 河南省科学院生物医学研究所, 郑州 450052; 2. 西安市第四医院, 西安 710004)

摘 要: 衰老是由基因组不稳定、端粒耗竭、表观遗传重塑、线粒体功能障碍及慢性炎症等多重机制共同驱动的复杂生命过程。近年来研究表明, 非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)构成衰老调控网络的重要表观遗传层级。不同类型ncRNA, 包括长链非编码RNA(lncRNA)、微小RNA(miRNA)和环状RNA(circRNA), 通过协同调控端粒稳态、DNA损伤修复、细胞周期阻滞、干细胞耗竭及炎症衰老等关键环节, 深度参与细胞与机体衰老进程。本文以衰老核心通路为主线, 系统整合lncRNA-miRNA-circRNA互作网络在衰老调控中的作用机制, 重点比较其在细胞、动物及初步临床研究中的证据强度, 并归纳当前研究共识与主要争议。在此基础上, 围绕代表性ncRNA靶点(如 *TERRA*, *ANRIL*, *H19*, *miR-34a*, *circFOXO3*), 综合分析其潜在适应证、干预策略及递送和安全性等转化瓶颈。综合现有证据, ncRNA不仅是衰老的重要调控因子, 也为抗衰老核酸药物开发提供了新的干预切入点, 但其临床应用仍受限于靶点特异性不足、系统递送效率低及长期安全性尚不明确等关键问题。本文旨在为非编码RNA介导的衰老调控提供系统性认识, 并为未来精准抗衰老干预策略的设计提供理论依据。

关键词: 非编码RNA; 长链非编码RNA; 微小RNA; 环状RNA; 衰老; 核酸药物

中图分类号: Q255; Q752

文献标志码: A

文章编号: 1004-3918(2026)03-0526-08

Roles of Non-coding RNAs in Aging and Translational Applications

ZHANG Qian¹, MENG Na², ZHANG Mengmeng¹, JI Lei¹

(1. Institute of Biomedical Research, Henan Academy of Sciences, Zhengzhou 450052, China;

2. Xi'an Fourth Hospital, Xi'an 710004, China)

Abstract: Aging is a complex process driven by genomic instability, telomere attrition, epigenetic changes, mitochondrial dysfunction, and chronic inflammation. Non-coding RNAs (ncRNAs), including lncRNAs, miRNAs, and circRNAs, form a key epigenetic layer regulating aging by modulating telomere maintenance, DNA repair, cell cycle arrest, stem cell exhaustion, and inflammatory senescence. Here, we review core aging pathways and the lncRNA-miRNA-circRNA interaction networks, comparing evidence from cellular, animal, and early clinical studies. Representative targets (e.g., *TERRA*, *ANRIL*, *H19*, *miR-34a*, *circFOXO3*) are discussed for their potential indications, intervention strategies, and translational challenges, including delivery and safety. NcRNAs are central regulators of aging and potential targets for anti-aging nucleic acid therapies, though clinical translation is limited by target specificity, delivery efficiency, and long-term safety. This review provides a concise framework for

收稿日期: 2025-11-20

修回日期: 2026-01-20

接受日期: 2026-02-03

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(31771438, 31970610); 河南省科技研发计划联合基金重点项目(245200810019); 2025年第二批河南省省重大产业关键技术攻关“揭榜挂帅”项目(2025110122)

作者简介: 张 迁(2001-), 男, 硕士研究生, 主要研究方向为非编码RNA与衰老等

通信作者: 吉 蕾(1974-), 女, 研究员, 主要研究方向为非编码RNA与衰老、肿瘤发生机制等, E-mail: jilei@hnas.ac.cn

引用格式: 张迁, 孟娜, 张萌萌, 等. 非编码RNA在衰老调控中的作用与转化应用[J]. 河南科学, 2026, 44(3): 526-533.

Zhang Q, Meng N, Zhang M M, et al. Roles of non-coding RNAs in aging and translational applications[J]. Henan Science, 2026, 44(3): 526-533.

understanding ncRNA-mediated aging and guiding future precision interventions.

Key words: non-coding RNA; long non-coding RNA; microRNA; circular RNA; aging; nucleic acid drug

0 引言

衰老(Aging)是由多层次分子异常共同驱动的复杂系统性过程,其核心特征包括基因组不稳定、端粒耗竭、表观遗传重塑、线粒体功能障碍及慢性炎症等^[1]。细胞衰老作为机体衰老的重要基础,表现为不可逆的细胞周期阻滞及衰老相关分泌表型(SASP),并通过重塑局部微环境参与多种年龄相关疾病的发生发展。

近年来,大量研究表明非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)构成衰老调控网络的重要表观遗传层级^[2]。长链非编码RNA(lncRNA)、微小RNA(miRNA)及环状RNA(circRNA)虽不编码蛋白,但可通过调控转录、RNA稳定性、翻译及信号通路,精细控制几乎所有衰老相关生物过程^[3]。与传统蛋白靶点相比,ncRNA具有动态可调、可逆性强及多靶点协同等特征,为揭示衰老机制及开发新型抗衰老策略提供了重要突破口。

但是,较多的综述重点仍停留于单分子或现象层面的归纳,缺乏以衰老核心通路为主线的系统整合,也较少对不同证据层级及转化可行性进行批判性评估。本文以衰老关键生物学过程为逻辑主线,整合lncRNA-miRNA-circRNA协同调控网络,区分细胞、动物及初步临床证据强度,并结合代表性ncRNA靶点深入分析其转化潜力与现实瓶颈,旨在为基于ncRNA的精准抗衰老干预提供系统性理论框架。

1 非编码RNA介导的衰老调控网络:机制整合与证据分级

衰老并非由单一分子或信号通路驱动,而是由端粒耗竭、DNA损伤积累、表观遗传漂移、干细胞功能衰退及慢性炎症等多层级失衡过程共同作用的结果。近年来研究发现,lncRNA、miRNA和circRNA通过构建复杂的调控网络,对上述核心衰老通路进行精细调控(图1)。值得注意的是,不同ncRNA在不同组织类型、年龄阶段或病理环境下可能发挥相反作用,显示其功能具有显著的情境依赖性。本文将ncRNA的功能划分为四个关键调控模块,并按照证据来源区分为细胞模型、动物实验及人类研究,以便系统评估其在衰老调控中的作用。

1.1 lncRNA在衰老核心生物过程中的枢纽作用

1.1.1 端粒稳态与DNA损伤应答

lncRNA是长度超过200 nt的RNA分子,可在染色质水平、转录水平和转录后水平调控基因表达^[1,4]。它们在调节端粒维持、DNA修复、干细胞自我更新及炎症反应等衰老核心事件中发挥关键作用^[5]。

端粒作为维持染色体完整性的关键结构,其缩短是细胞衰老的重要标志^[6]。lncRNA *TERRA* (telomeric repeat-containing RNA)^[7]是最早被发现与端粒功能密切相关的lncRNA之一。*TERRA*由RNA聚合酶II在端粒区转录生成,包含与端粒DNA互补的

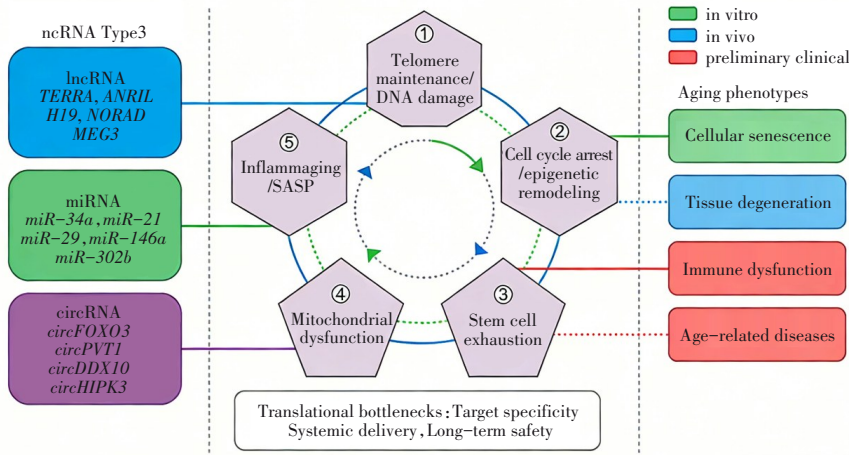


图1 衰老的多层级机制及ncRNA的调控网络

Fig.1 Integrated lncRNA-miRNA-circRNA regulatory network across core aging pathways

UUAGGG 重复序列。*TERRA* 可结合端粒结合蛋白 TRF2 调节端粒酶 (telomerase) 的活性, 从而影响端粒长度与染色质构象^[8-9]。当 *TERRA* 过度表达时, 会竞争性抑制端粒酶组分 TERT 与 TERC 的复合体形成, 阻碍端粒延长, 引发染色体末端融合及基因组不稳定, 最终导致细胞提前进入衰老状态^[10]。

在分子机制上, *TERRA* 不仅调节端粒延伸, 还通过参与端粒异染色质化维持端粒沉默状态。研究显示^[11], DNA 甲基转移酶 DNMT3B 缺陷可导致 *TERRA* 表达上升和端粒甲基化水平下降, 破坏端粒区域的异染色质结构, 形成开放染色质, 从而出现 ICF 综合征样早衰表型。此外, *TERRA* 还能与去乙酰化酶 SIRT6 相互作用, 调控端粒区的组蛋白修饰, 维持端粒功能完整性^[12]。除 *TERRA* 外, lncRNA 如 *TINCR*、*GUARDIN* 等也参与端粒稳定及 DNA 修复网络^[13], 显示 lncRNA 在染色体末端保护中具有普遍而关键的作用。

端粒功能障碍是复制性衰老的重要标志。*TERRA* 是最早被鉴定参与端粒调控的 lncRNA, 其通过调节 TERT 募集、端粒异染色质形成及 DNA 损伤信号维持染色体末端完整性。体外细胞实验和小鼠模型显示, *TERRA* 异常升高可诱导端粒缩短及 ATM/ATR 通路激活, 从而加速细胞进入衰老状态。然而, 目前尚缺乏大样本人群中 *TERRA* 动态变化的系统研究。

GUARDIN 与 p53 形成反馈回路, 调节 BRCA1 依赖的 DNA 修复; *TINCR* 参与染色质稳定, 其缺失导致染色体断裂增加。这些 lncRNA 构成 DNA 损伤应答网络的重要组成部分, 但多数证据仍局限于体外模型, 真实生理衰老中的因果关系尚待明确。

1.1.2 表观遗传漂移与细胞周期控制

细胞衰老的一个显著特征是细胞周期永久停滞, 而 lncRNA 在这一过程中扮演着重要的“开关”角色。lncRNA *ANRIL* (CDKN2B-AS1) 是研究最充分的衰老相关 lncRNA 之一。它位于 9p21 染色体区域的 *INK4b/ARF/INK4a* 基因簇反义链上, 该基因簇编码的 p15-INK4b、p14-ARF 和 p16-INK4a 蛋白均为经典的细胞周期抑制因子^[14]。*ANRIL* 通过与多梳复合物 (PRC1/2) 成员 CBX7、SUZ12 相互作用, 促进该基因簇区域 H3K27 三甲基化, 从而抑制 p15 和 p16 的转录活性, 延缓细胞进入衰老阶段^[15]。

在血管平滑肌细胞 (VSMC) 模型中, *ANRIL* 表达上调可抑制 p53/p21 信号通路活性、维持细胞增殖能

力, 而 *ANRIL* 下调则加速 VSMC 老化和动脉粥样硬化形成^[15]。更进一步的研究表明, *ANRIL* 通过 miR-181a/SIRT1 轴调控 NAD⁺/—依赖性去乙酰化反应, 维持细胞代谢平衡与抗氧化防御。*ANRIL* 通过招募 PRC1/2 抑制 INK4 位点转录, 从而延缓 p16 介导的细胞周期阻滞。在血管平滑肌细胞及动脉粥样硬化模型中, *ANRIL* 下调与复制衰老加速密切相关^[16]。

除 *ANRIL* 外, *PANDA*、*KCNQ10T1*、*GAS5* 等也通过不同机制参与衰老调控。例如, *PANDA* 通过抑制转录因子 NF- κ B, 阻止 DNA 损伤诱导的凋亡; *KCNQ10T1* 通过调节 H3K9 甲基化影响细胞周期基因的表达; *GAS5* 则通过充当糖皮质激素受体的“诱饵”, 抑制细胞生长信号^[17]。*PANDA* 通过抑制 NF- κ B 活性限制 DNA 损伤诱导性凋亡, 而 *KCNQ10T1* 则通过调控 H3K9 甲基化影响染色质构象。这些 lncRNA 共同参与构建衰老相关的表观遗传景观, 其改变被认为是细胞命运偏移的重要分子基础。

1.1.3 干细胞耗竭与组织再生能力下降

干细胞衰老是机体功能退化的核心驱动因素。长非编码 RNA-*H19* 在干细胞衰老与再生调控中具有代表性意义^[18]。*H19* 是胚胎发育阶段高表达的印记基因产物, 在成人组织中表达较低, 但在损伤修复和能量代谢过程中重新激活^[19]。*H19* 可通过与甲基化结合蛋白 MBD1 结合, 调控 *IGF2-H19* 基因簇的甲基化状态, 从而调节胰岛素样生长因子 (IGF) 信号通路^[19]。

在衰老内皮细胞中, *H19* 的下调导致 *STAT3* 磷酸化增强, 进而诱导 p16 和 p21 上调, 引起细胞周期停滞和功能退化。而过表达 *H19* 则可抑制 *STAT3* 信号, 恢复内皮细胞增殖能力并延缓衰老进程。研究还发现, *H19* 通过 miR-22/Wnt/ β -catenin 通路调节氧化应激反应, 维持细胞内 ROS 平衡^[20]。此外, 在肌肉干细胞、间充质干细胞等系统中, *H19* 还能通过 miR-675 调控 *IGF1R* 和 *EGR1* 等基因, 促进分化和组织修复^[21]。

除 *H19* 外, *NEAT1*、*LINC00941* 等也被证实参与干细胞衰老调控^[22]。*NEAT1* 通过形成核内结构体 paraspeckle, 调节 DNA 损伤修复与抗凋亡通路, 其过度表达与造血干细胞功能衰退有关。*LINC00941* 则通过调节 *YAP1* 信号通路维持干细胞增殖潜能。但是, 尽管动物模型显示 lncRNA 干预可改善组织修复, 但其在人类干细胞衰老中的长期效应仍缺乏直接证据。

1.1.4 炎症衰老与免疫微环境

炎症和免疫系统老化(immunosenescence)是驱动机体衰退和慢性疾病发生的重要机制。lncRNA *NORAD*、*MALAT1* 和 *MEG3* 等在 DNA 损伤应答及免疫反应中扮演关键角色。*NORAD*(noncoding RNA activated by DNA damage)能结合 PUMILIO 家族蛋白维持基因组稳定性,其缺失会导致染色体数目异常和 DNA 断裂,诱发早衰样表型^[23]。*MALAT1* 通过调控核斑点结构、调节转录后剪接及炎症相关基因的表达,在心脏、肾脏及神经系统的年龄相关疾病中发挥保护作用。研究发现^[24],*MALAT1* 下调会促进心脏成纤维细胞增殖并导致纤维化,而其上调能通过抑制 NF- κ B 信号减少炎症反应。

慢性低度炎症是衰老的重要系统性特征。*NORAD* 维持基因组稳定,其缺失可引发早衰样表型。*MALAT1* 抑制 NF- κ B 信号缓解炎症,而 *MEG3* 通过增强 p53 活性促进衰老和凋亡。值得注意的是,*MEG3* 在神经系统中呈双相效应,其升高可能加速神经干细胞衰退,但在肿瘤背景下具抑制作用,体现出明显情境依赖性。总体而言,lncRNA 通过调控端粒结构、表观遗传状态、干细胞活性及炎症反应等多维度过程,深度参与细胞与机体的衰老网络。其组织特异性和功能多样性使之成为揭示衰老机制和开发核酸药物的关键突破口。

1.2 微小 RNA(miRNA)与衰老

微小 RNA(microRNA, miRNA)是一类长度约 20~24 个核苷酸的非编码小 RNA,通过与靶 mRNA 的 3' 非翻译区(3'UTR)结合,实现对基因表达的负调控^[25]。这种调控既可通过抑制翻译过程降低蛋白质产量,也可通过诱导 mRNA 降解减少其稳定性,从而精细调控细胞内各种信号通路。研究表明^[26],miRNA 调控网络几乎覆盖所有衰老相关的核心信号通路,包括 SIRT(沉默信息调控蛋白)、p53/p21、PI3K/AKT、NF- κ B 及 AMPK 等,从而在细胞衰老、组织功能退化以及机体整体老化中发挥关键作用。

1.2.1 miRNA 介导的促衰老通路

目前已知的一些 miRNA 被确认为是“促衰老标志因子”,在细胞周期停滞、DNA 损伤应答及炎症激活中扮演重要角色。例如,*miR-34* 家族在多种衰老模型中高度上调,尤其是 *miR-34a*^[27]。*miR-34a* 可直接靶向 *SIRT1*,抑制其去乙酰化活性,导致 p53 乙酰化水平升高,从而促进细胞周期停滞和衰老表型的形成。类似地,*miR-29* 和 *miR-217* 在血管内皮细

胞中上调时,通过靶向 *SIRT1* 或内皮型一氧化氮合酶(eNOS)途径,降低抗氧化能力,引发内皮功能障碍和血管老化^[28]。

此外,*miR-146a* 和 *miR-155* 通过激活 NF- κ B 信号通路增强促炎信号,是慢性炎症及免疫衰老(inflammaging)的分子标志。其上调可导致炎症因子持续表达,加速组织功能退化和衰老相关疾病的发展。

1.2.2 miRNA 在抗衰老中的保护作用

相反,研究者们也发现一些 miRNA 在维持细胞稳态、延缓衰老和促进组织修复中发挥保护作用。例如,*miR-17-92* 簇通过抑制 *PTEN*,激活 AKT 信号通路,维持干细胞增殖与再生能力,从而延缓组织功能衰退^[29]。*miR-21* 可负调控程序性细胞死亡相关蛋白 4(PDCD4),增强心肌细胞对氧化应激的耐受能力,减轻心肌损伤^[30]。*miR-130a-3p* 通过下调 *STAT3* 信号减缓肾小管细胞衰老,提示其在代谢性衰老和慢性肾病防治中具有潜在价值^[31]。

在长寿动物模型中,也发现多种 miRNA 参与寿命延长^[32]。例如,*miR-470*、*miR-681* 和 *miR-669b* 可抑制 *IGF1R* 信号,激活 *FOXO3a* 介导的抗氧化反应,从而延缓细胞衰老和组织功能退化。这表明 miRNA 表达谱不仅反映机体衰老状态,还可能成为潜在的分子诊断和干预工具。

值得注意的是,*miR-302b* 在抗衰老方面也表现出重要作用。研究发现^[33],*miR-302b* 通过调节细胞代谢途径,延缓衰老过程。具体机制可能涉及其对关键代谢酶的调控,以及对能量代谢平衡的影响。尽管目前关于 *miR-302b* 的研究仍在进行中,但其在抗衰老中的潜力引起了广泛关注。

1.2.3 miRNA 在组织特异性衰老中的作用

miRNA 在不同组织中的衰老调控表现出高度特异性。在神经系统中,*miR-132* 和 *miR-124* 调控神经元可塑性和突触形成,其表达下调与认知功能下降及阿尔茨海默病相关。在心血管系统中,*miR-29b* 和 *miR-195* 通过调控胶原蛋白合成和细胞外基质重构,参与心肌纤维化及血管老化。在骨骼肌中,*miR-206* 和 *miR-1* 调控肌肉干细胞分化与肌纤维生成,其表达失衡可导致肌少症和肌力下降^[34]。

国内研究团队也在老年患者中开展血清 miRNA 谱分析^[35],发现 *miR-34a*、*miR-126* 及 *miR-146a* 的表达变化与血管内皮功能下降显著相关,提示 miRNA 可作为衰老相关疾病的早期预测指标,具有重要的临床转化价值。

综上所述,miRNA在衰老调控中具有双向作用,既可促进衰老,也可延缓衰老,其功能依赖于特定靶基因及组织环境。miRNA的组织特异性表达模式和在衰老相关信号通路中的关键调控作用,使其成为潜在的生物标志物和治疗靶点。例如,miR-302b通过调节细胞代谢途径展现出的抗衰老潜力,提示未来针对特定miRNA的干预策略有望延缓组织功能退化,改善衰老相关疾病的预防和治疗,为衰老生物学研究及临床转化提供了新的方向。

1.3 环状RNA(circRNA)与衰老

环状RNA(circRNA)是一类通过反向剪接(back-splicing)生成的闭合环状RNA分子,缺乏传统mRNA的5'端帽和3'端poly(A)尾巴。这种结构赋予circRNA极高的稳定性,能够在细胞内长期存在而不易被核酸酶降解^[36]。随着高通量测序和单细胞测序技术的发展,研究发现^[37]circRNA广泛参与细胞衰老、组织发育以及多种年龄相关疾病的调控过程,例如神经退行性疾病、心血管疾病和代谢紊乱。circRNA不仅在细胞核内调节基因转录,还能在细胞质中调控信号通路,为理解衰老分子机制提供了新的视角。

1.3.1 circRNA的生物学特征与作用模式

circRNA的生物学功能主要表现为几方面:首先,它们可充当“海绵”,通过吸附特定miRNA解除对靶基因mRNA的抑制,从而调节基因表达^[38]。例如,circPVT1作为let-7 miRNA的海绵,可间接调控KRAS和HMGA2等基因,维持细胞增殖能力^[39]。其次,circRNA可与RNA结合蛋白(RBP)相互作用,形成复合物调控转录、剪接或mRNA稳定性,经典例子如circFOXO3与p21和CDK2结合,阻断细胞周期进程并促进衰老^[40]。此外,部分circRNA含有开放阅读框和内含IRES元件,可在特定条件下翻译功能性短肽参与信号调控。其高稳定性还使circRNA能够在血清、脑脊液等体液中长期存在,为非侵入性衰老标志物开发提供了理想候选分子。

1.3.2 circRNA在衰老相关通路中的功能

近年来的研究揭示了circRNA在衰老相关通路中的功能。例如,circFOXO3通过与CDK2和p21形成三元复合物阻滞细胞周期,从而促进细胞衰老并增加对应激的敏感性;circPVT1通过吸附let-7 miRNA调控增殖相关基因,延缓衰老进程;同时,circDEF6、circEP300、circFNDC3B等^[41]在外周血中的表达随年龄上升而增加,提示其可能作为系统性衰老的分子指标。

circRNA在生殖和代谢系统衰老中也发挥重要作用。研究显示,circBOULE在雄性小鼠精子中随年龄下降,通过促进热休克蛋白泛素化降解维持精子活性;卵巢衰老中,circDDX10通过miR-1301-3p/SIRT3轴调控线粒体代谢及抗氧化应答,影响卵母细胞功能。circHIPK3和circANKRD12在糖尿病及肝脏衰老模型中下调,影响胰岛素信号及能量代谢,提示circRNA在代谢稳态与衰老调控中具有潜在功能。

1.3.3 circRNA在衰老研究中的应用前景

尽管目前对circRNA在衰老中的功能认识仍处于初步阶段,但其独特的分子特性使其在衰老研究和临床应用中具有巨大潜力。首先,circRNA结构上的闭环特性赋予其高度稳定性,使其在细胞内和体液中均可长期存在,这一特性不仅保证了其功能持久性,也为其作为衰老生物标志物提供了理想条件。其次,circRNA呈现显著的组织特异性和细胞类型特异性,这意味着不同组织或器官的circRNA表达谱能够反映局部及全身衰老状态,为精确诊断提供可能。

在功能研究方面,circRNA可通过多种机制参与衰老调控:它们能够作为miRNA海绵调节下游靶基因表达,或通过与RNA结合蛋白(RBP)形成复合物调控转录和剪接,还可在特定条件下翻译短肽参与信号传导。这些多样化的作用模式不仅揭示了circRNA在细胞周期控制、DNA损伤应答、线粒体功能维持和代谢稳态中的潜在作用,也为开发衰老干预策略提供了理论基础。

在应用前景上,circRNA具有广阔的潜力。一方面,它们可作为血液、尿液或脑脊液中的非侵入性衰老生物标志物,用于早期检测器官功能衰退或预测年龄相关疾病风险^[42]。另一方面,针对特定circRNA的siRNA和ASO干预、基因编辑或小分子调控等策略为衰老相关疾病提供了新的干预靶点。通过调控生殖系统或代谢系统中关键circRNA,可延缓器官衰老或改善代谢稳态,从而为衰老防治和精准医疗提供创新方案。

2 非编码RNA的治疗潜力与转化应用

非编码RNA(ncRNA)在衰老干预中显示出巨大的治疗潜力,既可以作为疾病或衰老过程的治疗靶点,也可被开发为直接调控基因表达的治疗工具。通过靶向异常表达的ncRNA,有望恢复组织稳态、改

善器官功能,并延缓年龄相关衰退;同时,人工合成或化学修饰的 ncRNA 分子可以直接激活或抑制衰老相关通路(表 1)。例如,通过靶向调控细胞周期、DNA 修复、线粒体功能或炎症信号,ncRNA 药物有潜力成为干预衰老和延缓组织功能衰退的创新策略。随着 RNA 修饰技术、递送系统及人工智能辅助药物筛选的发展,ncRNA 治疗在临床转化中的前景日益明朗。

2.1 miRNA 类药物的开发与挑战

miRNA 药物主要包括模拟物(miRNA mimics)和拮抗剂(anti-miR)两类。模拟物用于恢复低表达或功能受损的 miRNA,例如,miR-130a-3p mimics 可抑制 STAT3 活性,从而延缓肾脏衰老和改善肾功能^[43]。拮抗剂则通过反义寡核苷酸(ASO)抑制过度活跃的 miRNA,如 anti-miR-34a 可减少细胞凋亡、促进组织再生和改善心血管功能^[44]。多项 miRNA 药物已进入临床前研究和临床试验阶段,显示出良好的安全性和有效性,但仍面临递送效率不足、体内降解和潜在免疫原性等技术挑战。未来的研究需聚焦于优化递送载体、提高组织特异性并降低免疫反应,以实现 miRNA 药物在抗衰老和相关疾病干预中的广泛应用。

2.2 lncRNA 与 circRNA 靶向策略

长链非编码 RNA(lncRNA)和环状 RNA(circRNA)提供了更加多样化的干预靶点。lncRNA 可通过多种方式进行靶向调控,包括反义寡核苷酸(ASO)、小干扰 RNA(siRNA)以及 CRISPR-dCas13 系统,实现沉默或激活特定 lncRNA。同时,circRNA 因其闭环结构而极度稳定,可在血液中长期存在,成为理想的衰老生物标志物。人工合成 circRNA 可作为 miRNA“海绵”,吸附促衰老 miRNA。这种策略不仅实现了对内源性 ncRNA 网络的精准调控,还为开发新型核酸药物提供了可操作的技术途径。

2.3 ncRNA 递送体系与核酸药物平台

RNA 药物面临的主要技术难题是血浆稳定性差、易降解以及组织递送效率低。目前主流递送策略包括脂质纳米颗粒(LNP)、高分子聚合物、外泌体以及蛋白纳米颗粒等^[45-46]。结合人工智能辅助药物筛选与设计,新的递送平台主要为了实现 ncRNA 药物的个体化优化,快速筛选最优靶点和化学修饰组合。同时,随着递送技术和化学修饰策略的进步,未来的核酸药物可实现长期稳定表达、特异性调控组织或细胞类型,并在延缓器官衰老、改善代谢功能和预防衰老相关疾病中发挥重要作用。这为 ncRNA 药物从基础研究向临床转化提供了坚实的技术保障,也使其成为抗衰老药物研发的新兴方向。

3 展望与挑战

非编码 RNA 的研究为揭示衰老本质提供了新的视角,但其临床转化仍面临诸多挑战。首先,ncRNA 调控网络复杂且具有明显的组织和时序依赖性,不同细胞类型间的作用模式和上下游靶点尚未完全明确,这为靶点选择与功能验证带来困难。其次,RNA 药物的稳定性和脱靶效应仍是主要瓶颈。由于 RNA 分子易受核酸酶降解,且序列相似性可能导致非特异性结合,引发意外的基因表达紊乱或免疫应答。再次,递送系统的安全性与有效性有待提高。目前常用的脂质纳米颗粒、聚合物载体或病毒载体在跨血脑屏障、组织特异性分布及长期免疫耐受方面仍存在局限。

未来的研究应在多组学整合和空间转录组学方向上取得突破,系统描绘不同组织中 ncRNA 的动态调控网络,并借助人工智能和系统生物学方法优化靶点预测与功能解析。同时,应推动 RNA 修饰技术和递送材料创新,如开发高稳定性的环状 RNA 载体、外泌体和可降解聚合物递送体系,以提升体内靶

表 1 非编码 RNA 调控衰老的代表性靶点、作用通路及转化潜力

Tab.1 Representative targets, action pathways and translational potential of non-coding RNAs in regulating aging

ncRNA	类型	主要通路	衰老表型	证据层级	潜在适应证	转化风险
TERRA	lncRNA	端粒稳态/DNA 损伤	复制衰老	体外/动物	早衰综合征	端粒不稳定
ANRIL	lncRNA	p16/PRC2	细胞周期阻滞	动物	血管老化	表观遗传脱靶
H19	lncRNA	STAT3/Wnt	干细胞耗竭	动物	组织再生	致癌风险
NORAD	lncRNA	基因组稳定	炎症衰老	动物	系统衰老	广泛表达
miR-34a	miRNA	SIRT1/p53	血管衰老	动物/临床相关	心血管疾病	肿瘤抑制干扰
miR-21	miRNA	PI3K/AKT	纤维化	动物	心肌修复	促肿瘤
circFOXO3	circRNA	CDK2/p21	细胞周期阻滞	体外	细胞年轻化	缺乏动物数据
circPVT1	circRNA	let-7	增殖调控	体外	组织再生	表达广泛

向性与安全性。通过基础研究与临床验证的协同推进,ncRNA有望实现从分子发现到临床干预的全链条转化,为延缓衰老和促进健康长寿提供切实可行的新途径。

4 结语

综上所述,衰老是由多通路、多组织协同失衡驱动的复杂系统过程。非编码RNA作为关键调控节点,深度参与端粒稳态、DNA损伤修复、表观遗传调控、干细胞耗竭及炎症衰老等核心环节。本文以衰老关键通路为主线,系统整合lncRNA、miRNA与circRNA构成的调控网络,并从机制证据强度、代表性靶点及转化瓶颈等方面进行了综合评估。

现有证据表明,ncRNA不仅是衰老的重要分子标志物,也为抗衰老核酸药物开发提供了新方向。然而,其临床转化仍受限于递送效率不足、靶点特异性有限及长期安全性不明等关键问题。未来抗衰老策略有望从单一ncRNA调控转向网络级干预,并与干细胞及外泌体技术协同,实现对衰老微环境的系统性重塑。

总体而言,基于非编码RNA的调控为实现从“延缓衰老”向“功能性年轻化”转变提供了理论基础和技术可能。随着递送体系、系统生物学及再生医学的持续进步,ncRNA有望成为精准抗衰老干预的重要分子工具,为延长健康寿命开辟新的治疗路径。

参考文献:

- [1] Furman D, Auwerx J, Bulteau A L, et al. Skin health and biological aging[J]. *Nature Aging*, 2025, 5(7): 1195–1206.
- [2] Jiapaer Z, Su D W, Hua L Y, et al. Regulation and roles of RNA modifications in aging-related diseases [J]. *Aging Cell*, 2022, 21(7): e13657.
- [3] Ding C B, Yu Z B, Sefik E, et al. A Treg-specific long noncoding RNA maintains immune-metabolic homeostasis in aging liver[J]. *Nature Aging*, 2023, 3(7): 813–828.
- [4] Slack F J, Chinnaiyan A M. The role of non-coding RNAs in oncology[J]. *Cell*, 2019, 179(5): 1033–1055.
- [5] Wang K, Liu H C, Hu Q C, et al. Epigenetic regulation of aging: Implications for interventions of aging and diseases [J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2022, 7: 374.
- [6] Bernadotte A, Mikhelson V M, Spivak I M. Markers of cellular senescence. Telomere shortening as a marker of cellular senescence[J]. *Aging*, 2016, 8(1): 3–11.
- [7] Feretzaki M, Pospisilova M, Valador Fernandes R, et al. RAD51-dependent recruitment of *TERRA* lncRNA to telomeres through R-loops[J]. *Nature*, 2020, 587(7833): 303–308.
- [8] Wang C Q, Zhao L, Lu S M. Role of *TERRA* in the regulation of telomere length [J]. *International Journal of Biological Sciences*, 2015, 11(3): 316–323.
- [9] Bettin N, Oss Pegorar C, Cusanelli E. The emerging roles of *TERRA* in telomere maintenance and genome stability[J]. *Cells*, 2019, 8(3): 246.
- [10] Chebly A, Ropio J, Baldasseroni L, et al. Telomeric repeat-containing RNA (*TERRA*): A review of the literature and first assessment in cutaneous T-cell lymphomas[J]. *Genes*, 2022, 13(3): 539.
- [11] Toubiana S, Selig S. Human subtelomeric DNA methylation: Regulation and roles in telomere function [J]. *Current Opinion in Genetics & Development*, 2020, 60: 9–16.
- [12] Barral A, Déjardin J. Telomeric chromatin and *TERRA* [J]. *Journal of Molecular Biology*, 2020, 432(15): 4244–4256.
- [13] Rossi M, Gorospe M. Noncoding RNAs controlling telomere homeostasis in senescence and aging[J]. *Trends in Molecular Medicine*, 2020, 26(4): 422–433.
- [14] Aguilo F, Zhou M M, Walsh M J. Long noncoding RNA, polycomb, and the ghosts haunting *INK4b-ARF-INK4a* expression[J]. *Cancer Research*, 2011, 71(16): 5365–5369.
- [15] Kotake Y, Nakagawa T, Kitagawa K, et al. Long non-coding RNA *ANRIL* is required for the *PRC2* recruitment to and silencing of p15^{INK4B} tumor suppressor gene[J]. *Oncogene*, 2011, 30(16): 1956–1962.
- [16] Kong Y H, Hsieh C H, Alonso L C. *ANRIL*: A lncRNA at the *CDKN2A/B* locus with roles in cancer and metabolic disease[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2018, 9: 405.
- [17] Grammatikakis I, Panda A C, Abdelmohsen K, et al. Long noncoding RNAs (lncRNAs) and the molecular hallmarks of aging[J]. *Aging*, 2014, 6(12): 992–1009.
- [18] Venkatraman A, He X C, Thorvaldsen J L, et al. Maternal imprinting at the *H19-Igf2* locus maintains adult haematopoietic stem cell quiescence[J]. *Nature*, 2013, 500(7462): 345–349.
- [19] Ragina N P, Schlosser K, Knott J G, et al. Downregulation of *H19* improves the differentiation potential of mouse parthenogenetic embryonic stem cells [J]. *Stem Cells and Development*, 2012, 21(7): 1134–1144.
- [20] Zhang A H, Shang W W, Nie Q L, et al. Long non-coding RNA *H19* suppresses retinoblastoma progression via counteracting miR-17-92 cluster[J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2018, 119(4): 3497–3509.
- [21] Li D Y, Busch A, Jin H, et al. *H19* induces abdominal aortic aneurysm development and progression [J]. *Circulation*, 2018, 138(15): 1551–1568.
- [22] Fierro C, Gatti V, La Banca V, et al. The long non-coding RNA *NEAT1* is a Δ Np63 target gene modulating epider-

- mal differentiation[J]. Nature Communications, 2023, 14: 3795.
- [23] Kopp F, Elguindy M M, Yalvac M E, et al. *PUMILIO* hyperactivity drives premature aging of *Norad*-deficient mice[J]. eLife, 2019, 8: e42650.
- [24] Che H, Wang Y Q, Li H, et al. Melatonin alleviates cardiac fibrosis *via* inhibiting lncRNA *MALAT1/miR-141*-mediated NLRP3 inflammasome and TGF- β 1/Smads signaling in diabetic cardiomyopathy[J]. The FASEB Journal, 2020, 34(4): 5282-5298.
- [25] Santosh B, Varshney A, Yadava P K. Non-coding RNAs: Biological functions and applications[J]. Cell Biochemistry and Function, 2015, 33(1): 14-22.
- [26] Liu G, Chen H Y, Liu H, et al. Emerging roles of *SIRT6* in human diseases and its modulators [J]. Medicinal Research Reviews, 2021, 41(2): 1089-1137.
- [27] Badi I, Mancinelli L, Polizzotto A, et al. *miR-34a* promotes vascular smooth muscle cell calcification by down-regulating *SIRT1* (Sirtuin 1) and *Axl* (AXL Receptor Tyrosine Kinase) [J]. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 2018, 38(9): 2079-2090.
- [28] Wu Q J, Zhang T N, Chen H H, et al. The sirtuin family in health and disease[J]. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2022, 7: 402.
- [29] Sun Y T, Li S, Yu W B, et al. N6-methyladenosine-dependent pri-miR-17-92 maturation suppresses PTEN/TMEM127 and promotes sensitivity to everolimus in gastric cancer[J]. Cell Death & Disease, 2020, 11: 836.
- [30] Sekar D, Krishnan R, Thiruganasambantham K, et al. Significance of microRNA 21 in gastric cancer[J]. Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology, 2016, 40(5): 538-545.
- [31] Guduric-Fuchs J, Pedrini E, Lechner J, et al. *miR-130a* activates the *VEGFR2/STAT3/HIF1 α* axis to potentiate the vasoregenerative capacity of endothelial colony-forming cells in hypoxia [J]. Molecular Therapy Nucleic Acids, 2021, 23: 968-981.
- [32] Liang R Q, Khanna A, Muthusamy S, et al. Post-transcriptional regulation of *IGF1R* by key microRNAs in long-lived mutant mice [J]. Aging Cell, 2011, 10(6): 1080-1088.
- [33] Bi Y K, Qiao X L, Cai Z K, et al. Exosomal *miR-302b* rejuvenates aging mice by reversing the proliferative arrest of senescent cells[J]. Cell Metabolism, 2025, 37(2): 527-541.e6.
- [34] Buonaiuto G, Desideri F, Taliani V, et al. Muscle regeneration and RNA: New perspectives for ancient molecules[J]. Cells, 2021, 10(10): 2512.
- [35] 林庆铿,尹德宏,刘菊芬,等. 第2代和第5代人脐带间充质干细胞分泌体 miRNA 谱的比较[J]. 中国组织工程研究, 2018, 22(17): 2686-2691.
- Lin Q K, Yin D H, Liu J F, et al. Exosomes from human umbilical cord mesenchymal stem cells at passage 2 and 5: A comparative study on microRNA profiles[J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2018, 22(17): 2686-2691.
- [36] Cai H C, Li Y M, Niringiyumukiza J D, et al. Circular RNA involvement in aging: An emerging player with great potential [J]. Mechanisms of Ageing and Development, 2019, 178: 16-24.
- [37] Knupp D, Miura P. CircRNA accumulation: A new hallmark of aging? [J]. Mechanisms of Ageing and Development, 2018, 173: 71-79.
- [38] Ren S Y, Lin P R, Wang J R, et al. Circular RNAs: Promising molecular biomarkers of human aging-related diseases *via* functioning as an miRNA sponge [J]. Molecular Therapy - Methods & Clinical Development, 2020, 18: 215-229.
- [39] Chen J, Li Y, Zheng Q P, et al. Circular RNA profile identifies *circPVT1* as a proliferative factor and prognostic marker in gastric cancer [J]. Cancer Letters, 2017, 388: 208-219.
- [40] Du W W, Yang W N, Liu E, et al. *Foxo3* circular RNA retards cell cycle progression *via* forming ternary complexes with p21 and CDK2 [J]. Nucleic Acids Research, 2016, 44(6): 2846-2858.
- [41] Zharova A D, Perenkov A D, Vedunova M V. Circular RNAs as multifaceted molecular regulators of vital activity and potential biomarkers of aging [J]. Epigenomics, 2024, 16(23/24): 1465-1475.
- [42] He R R, Yue G L, Dong M L, et al. Sepsis biomarkers: Advancements and clinical applications—A narrative review [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2024, 25(16): 9010.
- [43] Eichelmann A K, Matuszcak C, Lindner K, et al. Complex role of *miR-130a-3p* and *miR-148a-3p* balance on drug resistance and tumor biology in esophageal squamous cell carcinoma [J]. Scientific Reports, 2018, 8: 17553.
- [44] Gallardo M, Kemmerling U, Aguayo F, et al. Curcumin rescues breast cells from epithelial-mesenchymal transition and invasion induced by anti-*miR-34a* [J]. International Journal of Oncology, 2021, 122(6): 846-856.
- [45] Sahel D K, Vora L K, Saraswat A, et al. *CRISPR/Cas9* genome editing for tissue-specific *in vivo* targeting: Nanomaterials and translational perspective [J]. Advanced Science, 2023, 10(19): 2207512.
- [46] Wang Y S, Zhang R, Tang L, et al. Nonviral delivery systems of mRNA vaccines for cancer gene therapy [J]. Pharmaceutics, 2022, 14(3): 512.

(编辑 许军策)