

衢州一医院与中科院两研究所合作揭示中国女性衰老时钟—— 寻找优雅老去的科学钥匙

本报记者 朱平 叶晓倩 通讯员 成睿 徐莉

当一个30岁或50岁的女性,和你说“我老了”,切记,不要轻视。因为这是有原因的——

近日,衢州市人民医院(温州医科大学附属衢州医院)、中国科学院动物研究所、中国科学院北京基因组研究所合作在《细胞》旗下子刊发表了题为基于中国女性队列的多模态衰老时钟的建立的研究论文。该研究首次系统揭示了中国女性衰老过程中激素水平、免疫能力等方面的生物学标志物,创新性地建立了中国女性的多维衰老时钟,并揭秘了中国女性衰老的两个关键年龄点:30岁和50岁。

没错,关键词有:中国、女性、抗衰老。为什么要构建中国女性衰老时钟?它对人类抗衰老研究有何意义?记者对话论文共同通讯作者及国内衰老研究专家。

中国女性“衰老时钟”是什么

“我们的年龄增长就像转动的时钟,衰老也一样。简单地说,这个中国女性衰老时钟是汇集了面部时钟、激素时钟、免疫时钟、脂质时钟等多层次的一个复合时钟。”论文共同通讯作者、衢州市人民医院的张峰教授告诉记者,为了“画”出这个时钟,研究团队在衢州建立了涵盖20岁至66岁当地女性的自然人群队列,并通过规范饮食和作息等来降低自然衰老以外的因素对研究带来的影响。

从研究结果获得的衰老时钟看,在30岁和50岁两个时间点,参与研究的女性志愿者出现了明显的衰老相关指标变化。前一个时间点表现为代谢水平的脂质累积和类固醇分子减少,通俗地讲就是脂肪多了,雌激素少了;后一个时间点则是器官、细胞和分子等方面的剧烈变化。

研究文章发布后,张峰在女性朋友中一下子成了“红人”。“一夜变老”是不是真的?什么是“断崖式衰老”……不断有女性朋友们向他抛来关于衰老的问题。

“一夜变老是有可能的,在各种形式的压力下,人体的生物学年龄可能会在短时间内迅速增长。而从压力中恢复过来后,这种增长可能会发生逆转。我们研究所发现的‘断崖式衰老’所描述的,是在30岁和50岁这两个年龄段衰老速度明显加快的现象。”张峰说,衰老一直是女性关注的热点话题,而针对女性的系统衰老研究,特别是专门针对女性的衰老时钟研究在全世界还比较少见。

中国女性衰老时钟不仅建立了生物学度量年龄体系,解答了与衰老密切相关的问题,同时还具有评价衰老干预手段的临床应用价值。

“我们在研究中发现激素变化与女性衰老的多个方面具有密切联系。”同是参与



此次研究的衢州市人民医院生殖医学中心傅向红医生介绍,如今,临床上会用激素补充治疗来缓解女性因衰老引起的症状。这次研究使用多维衰老时钟进一步验证了激素替代疗法的有效性,为延缓女性衰老指明了方向。

“认识衰老是研究如何延缓衰老的第一步。”傅向红说,后续研究团队将通过扩大人群数量和地域范围,并结合前沿数据采集和分析技术,从系统维度解析中国人群的衰老特征,构建出更多层次的衰老时钟。

突然变老是种什么感觉

近年来,国内外科学研究都显示,衰老过程虽然持续进行,但并非匀速发展。这便是人们常说的感觉自己“一下子变老了”。

面对衰老,女性往往更加敏感。偶尔长根白发,多条浅浅的皱纹,或许并没那么在意。但当这些迹象集合成一个衰老组合套装来到面前,多数女性都会有种心脏被“碾压”撞击了一下的感觉。中华就是其中之一。

中华是参与这次中国女性衰老时钟研究的志愿者之一。“每天照镜子,怎么可能会没发现自己在变老。”但真正让她开始为衰老感到紧张,是在生完二胎后:精力差了,每天不午休下午工作效率就低;睡眠变浅了,经常半夜莫名其妙醒过来;就连胃口也改变了,以前很喜欢的美食不再能勾起欲望……身体突然出现的这一连串变化,让37岁的中华迫切想知道,自己真的一下子老了吗?

在得知张峰教授团队参与的这项研究后,中华毫不犹豫地报名做了志愿者,想让科学数据告诉自己答案。

虽然在最后研究团队给出的报告单中,中华发现自己“并不差劲”。但收到“初老”信号的她,还是忍不住继续每天对着镜子,拨开头发,数数那片白发激增的区域又新增

了几根银丝,刷刷手机研究网红们推荐的抗衰老护肤品。她还为自己买了一堆营养品和和维生素,“吃下去总是有点作用吧”。

同样是志愿者,和“初遇”衰老的中华相比,50岁的韦女士表现得从容些,“这是个自然过程,不是你怕,它就不来了。”

在韦女士印象中,强烈的衰老感觉出现在她绝经后,皮肤、睡眠都开始变差,尤其是引以为傲的记忆力一年不如一年。“以前我可是‘过目不忘’的,现在不行了,很多事要反复暗示自己才记得住。”

在同龄人中,韦女士的衰老速度已经属于慢节奏。但她很想知道:十年后我会老成什么样?我能活到几岁?

“对衰老的判断,无论女性还是男性,容貌上的体现都只是表象。”同为女性,傅向红特别提到了卵巢功能在女性衰老过程中的评判,“女性衰老,往往是从卵巢开始的,它是女性特有的器官,每个女性都会面对卵巢衰老带来的变化。我们后续也将研究卵巢衰老与女性个体衰老的相关关系以及干预上做更深入的研究。”

人怕的不是“老”而是“衰”

虽然衰老不可逆,但尽量延缓它的进程已成为国内外科学界关注的热点。

中国女性衰老时钟出现之前,美国斯坦福大学阿尔茨海默症研究中心在《自然医学》杂志上发表研究,表示人体衰老有3个变速档,分别是34岁、60岁和78岁;

今年年初,来自西班牙奥维耶多大学肿瘤研究所和法国巴黎大学的科学家在《细胞》上首次提出衰老的十二个标志;

……

“衰老研究热度攀升的背后,是人类寿命的延长和老龄化社会的到来。”中国生物物理学会衰老生物学分会主委刘俊平教授2011年从澳大利亚回国,在杭州师范大学

创立了衰老研究所。他告诉记者,人口老龄化的社会正加速到来,不仅是在中国,世界很多国家皆是如此,而它将对经济、文化、社会发展多方面带来影响。

人们是真的怕老吗?其实细想一下,人们惧怕的并不是“老”,而是“衰”。

“现在越来越多的科学研究证明,不同器官的衰老会导致人们出现慢性疾病等衰老相关疾病,而这些疾病正成为人类死亡的主要原因。”刘俊平说,衰老研究就是希望能通过一些方式找到那把调节衰老的钥匙,最终让人们实现自然健康地变老,不罹患衰老相关慢病,健康老龄化问题才是研究衰老的真正目的。

这个观点,和英国计算生物学家、科学作家安德鲁·斯蒂尔在《老而不衰的科学》中的大声疾呼不谋而合:治愈衰老并不意味着长生不老,甚至与(群体平均)寿命的延长都没有直接关系,但它会大大减少痛苦、提高健康水平。

刘俊平告诉记者,实际上,人类关于衰老的研究历史悠久,但真正给这项研究带来加速度的是分子生物学的发展。一切生命的关键问题都要到细胞中去寻找,已是全世界衰老研究科学家达成的共识。

2020年,刘俊平团队就利用细胞端粒研究,揭示了人类癌症中最常见的突变基因之一FBW7与肺衰老及男性高发的肺纤维化的关系。他们还发现,女性雌激素上调端粒“生物钟”对延缓衰老很重要。“通过这些研究,让每个人找到适合自己的抗衰方式,高质量地养老,这也是我们衰老研究所的目标。”

既然衰老是每个人都要经历的过程,如果能没有病痛、优雅地老去,或许更多的人会坦然接受它。

女性也会不再把年龄当作敌人,就像电影《芭比》里,那位坐在公园里满头白发的老妇人那样自信地回答:“我知道,我很美。”

宁波材料所创制高弹性铁电材料 电子产品也能变“Q弹”

本报记者 翁云鸢 通讯员 高晓静 张超梁

从硕大的台式电脑到小巧可弯折的智能手机,数十年来,我们见证了电子产品不可思议的升级迭代。但是,制造柔软且富有弹性的电子设备,却一直是人类一个遥不可及的梦想。

情况很可能将会发生改变。8月4日,国际顶尖学术期刊《科学》刊载了中国科学院宁波材料所柔性电功能材料与器件团队的论文。通过制备工艺的创新,该团队在实验室里成功生成了具有良好弹性的聚合物铁电材料。这为未来开发柔软有弹性的电子产品提供了可能。

“这个工作是本领域的一个里程碑。”《科学》期刊审稿人评价道。

神奇的铁电材料

铁电材料不是导体,也不是半导体,而是一种绝缘性的功能材料。

铁电材料表面自带电荷。没有外加电场时,这些电荷处于无序状态。一旦有电场作用,这些电荷就会重新排列,且排列方式会随着电场的变化而变化。此外,铁电材料还有“记忆力”,它们能够“记住”之前的电场状态。

“可以把铁电材料看成一个大盒子,里头存放着电荷,人们可以通过电场来控制它,实现特定功能。”论文第一作者、中国科学院宁波材料所柔性电功能材料与器件团队硕士生高亮介绍。

独特的性质,赋予铁电材料出色的传感、存储和控制能力。随着薄膜制备等技术的发展,铁电材料被广泛应用于计算机存储器、高精度电机、超敏感传感器和声纳设备等产品中,也是手机、平板等消费类电子产品必不可少的材料之一。触摸屏上一般就会用到铁电层,用来作为指压信号的传感介质。

遗憾的是,作为人造材料,铁电材料的缺点是又硬又脆,几乎不具备弹性。“铁电材料的铁电性来源于材料中的结晶部分,而晶体本身几乎是没弹性的。”高亮说。

材料没有弹性,就意味着电子设备也很难有弹性。这些年,柔性可穿戴器件方兴未艾,但目前人类只能将材料做到可简单拉伸、弯折,距离有弹性十分遥远。这大大限制了可穿戴器件的应用场景拓展。

要研制出真正柔软有弹性的电子器件,只能在材料的改性上下功夫。

记者了解到,目前,围绕金属和半导体材料的弹性化已有不少进展,可作为绝缘性功能材料的铁电材料,在弹性化上却举步维艰。

“因为独特的物理性质,业界普遍认为,铁电材料没有可能‘弹性化’,我们的研究从高分子聚合物切入,打破了很多人的固有认知,可以说是开辟了一个新学科。”中国科学院宁波材料所研究员、博士生导师胡本林说。

另辟蹊径织“渔网”

既然传统路线难实现铁电材料改性,团队另辟蹊径,他们用一种类似渔网编织的方法,改变了铁电晶体的结构,从而赋予其较好的回弹性。

“简单来说,就是用柔软链状聚合物,让铁电晶体周边非晶的缠绕部分交联起来,相互交织形成具有弹性的渔网状结构。”高亮解释道,就像一把麻绳,如果随意放置,那稍微一碰就将散架,而通过一定手段交联在一起,就能成为一张柔软有弹性的网。

渔网状结构松散地将铁电晶体连接在一起,在外力作用时,可产生可逆的形变来吸收外力,避免外力对结晶部分的破坏,进而使材料在一定拉伸范围内依旧能够保持稳定的铁电性。而在外力撤销时,这种弹性的渔网状结构又能够回复至初始状态。

看似不复杂的制备方案,在具体操作层面却困难重重。高亮告诉记者,最难的是交联剂的剂量控制。团队采用的是一种叫做聚氧化乙烯二胺的有机高分子材料作为交联剂,相当于连接麻绳的胶水。“交联剂用得太多,粘接点少,弹性差;交联剂用得太多,粘接点太多,麻绳相互间捆得太牢,难以滑动,弹性也很差。因此,交联剂的用量必须找到一个平衡。”

此外,表征也是难题。在制得的材料中,每一千个原子中只有不到两个原子处于粘接点。这种超低的原子浓度为精确表征交联带来了极大的难度,远超出了普通实验室测试设备的检测极限。最后,研究团队在同步辐射装置上才完成了相关表征。

这种被称为“精确的微交联法”的制备方法,为铁电材料插上了一双弹性化的“翅膀”。

可以想见,用弹性铁电材料做成的器件将更加“随和”,并具有更高的测量精度、更好的穿戴舒适性,为智慧医疗、智能可穿戴等领域创造更广阔的想法空间。

“我们正与相关团队对接合作,希望依托在弹性铁电方面的研究,在弹性传感、弹性驱动等方面做一些前瞻探索。相信这个过程不会太久远。”胡本林说。



年龄相关改变的两个波峰



西湖大学研究团队新科研成果发现——

高龄母亲的孩子长得更高?

本报讯(通讯员 张弛 记者 严粒粒)除了强大的基因之外,还有哪些因素会影响人类的身高?

最近,西湖大学生命科学学院吴连锋、马仙珏和杨剑团队合作,在《细胞研究》杂志发表了最新研究成果。该研究在线虫、果蝇和人类中得出了一致的结论:“母亲”的生育年龄会影响“孩子”成年后的身高等特征。

近年来,随着经济和社会的迅速发展,高龄产妇的比例大大增加。统计数据显示,我国高龄孕妇人数比例已从2011年的10.1%上升至2016年的19.9%,其中40岁以上的比例大幅提升。这种生育推迟的现象实际上在全世界都很普遍,例如英国、德国等发达国家女性平均初育年龄已经超过30岁。

高龄女性还适合再生育吗?母亲高龄生育会影响孩子健康吗?这些问题一直备受社会关注。有人认为,高龄母亲生育的

孩子会表现得更加聪明;然而,许多流行病学数据也显示,高龄生育对孩子健康的影响不能忽视,因为它增加了孩子患唐氏综合征等发育异常相关疾病的风险。因此,研究母亲的生育年龄对孩子的影响,以及高龄生育对孩子健康的影响,已成为衰老领域的研究热点。

吴连锋团队长期从事衰老相关研究,一直关注生殖衰老对后代健康的影响。在一次偶然的实验中,研究人员发现了一个有趣的现象:年老线虫子代的身高总是很长。

这种现象与“母亲”的衰老进程是否直接相关?这个问题激发了研究人员极大的好奇心。

线虫作为一种特殊的模式生物,有两种性别:雌雄同体和雄虫。在平常的科研中,由于研究人员主要利用雌雄同体进行生物学实验,这导致很难控制雌虫年龄对子代体长的影响。

为了探究雌虫的生育年龄是否也会影

响子代的体长,研究团队利用雌雄杂交的实验进一步观察了来自年老雌虫的子代体长,令人惊讶的是,他们发现子代的体长并没有受到雌虫生育年龄的影响,而完全取决于“母亲”的生育年龄。

为了验证这一现象是否普遍存在于动物界,吴连锋团队与马仙珏和杨剑团队进行合作探究。马仙珏博士是果蝇方面的专家,长期利用果蝇来研究器官大小和癌症的分子机制;杨剑博士则是人类遗传学专家,主要通过遗传分析手段研究人类复杂性状和疾病的关系。他们在三个独立的系统(线虫、果蝇和人类)中一致地证明了这一保守现象:“母亲”的生育年龄会影响“孩子”的身高。

既然“母亲”的生殖衰老会影响“孩子”的成年体长,那么是否在“母亲”的生殖系统中早就存在了导致“孩子”体长差异的证据呢?

研究人员通过电镜观察进一步发现,年

老线虫“母亲”的生殖系统和后期胚胎中有很多甜甜圈样的线粒体,它们直到线虫“孩子”的性成熟阶段才完全消失。重点就在这甜甜圈线粒体上。

线粒体是细胞制造能量的结构。甜甜圈线粒体就是线粒体的一种形态。研究显示,在年轻线虫“母亲”的“孩子”身上诱导产生这种甜甜圈线粒体,可以让“孩子”的体长增加;反之,如若阻碍甜甜圈线粒体形成,“母亲”年龄则不影响“孩子”体长。

研究还发现,AMPK是细胞关键的生物代谢能量感应调节因子。甜甜圈线粒体通过激活AMPK来促进线虫体长增加。有趣的是,在年老线虫“母亲”的孩子中,甜甜圈线粒体的数量和AMPK的活性均较高。

本研究首次在年老线虫的性腺中发现了甜甜圈线粒体的存在,并证实其可以通过卵子传递给后代。这也是动物水平上揭示甜甜圈线粒体生理功能的首个研究报告。