

为什么衰老可能是一种“预设程序”，而非随机的“机体崩溃”

Why Aging May Be a Program, Not a Breakdown

导读：通过破译数百万个小鼠细胞在不同生命阶段的分子特征，洛克菲勒大学单细胞基因组学领军学者曹俊越（Junyue Cao）发现：衰老绝非随机无序的磨损消耗，而是如同胚胎发育般井然有序、分步演进的“细胞社会的整体重塑”。

作者：Ingrid Wickelgren（英格丽德·威克尔格伦）

发布日期：2026年8月14日

原文来源：Quanta Magazine

中文编译：深度科学全译版



纽约市洛克菲勒大学单细胞基因组学与群体动力学实验室负责人曹俊越（Junyue Cao）。他通过分析小鼠不同生命阶段数百万个细胞的基因表达，发现衰老过程中的剧烈变化并非普遍发生于所有细胞，而是存在精准的细胞靶向性与阶段性。

摄影：KAREN DIAS / QUANTA MAGAZINE

在某种程度上，我们仅凭肉眼就能辨识出衰老——从两鬓飞霜、皮肤沟壑，到运动敏捷度、感官敏锐度及认知能力的逐步衰退。然而，衰老背后最根本的生物学机制，至今依然在科学界饱受争议与求索。长期以来，占据主导地位的经典理论认为：衰老是机体遭受渐进式衰败的直接结果——受外界环境侵害或内部不可逆的机械磨损影响，分子（如蛋白质、DNA）、细胞器、细胞乃至整个器官发生了不可阻挡的随机损耗。当机体内部的修复与防御机制逐渐不堪重负，就像一座设备老化却维修工匮乏的工厂一样，最终表现为我们所熟知的衰老体征，并不可避免地走向生命终点。

这种“机体损耗论”听起来非常符合常识直觉。但在著名细胞生物学家曹俊越看来，这种理解并不准确。他提出：衰老绝非随机线性的磨损过程，而是一场分阶段、有严密程序、遵循固定规律的演进历程。“**整个生物系统的瓦解与重组，在极其早期的阶段就已经被程序化设定了。**”曹俊越指出。他目前担任纽约洛克菲勒大学单细胞基因组学与群体动力学实验室负责人。借助能够全景式扫描小鼠衰老过程的前沿系统技术，曹俊越团队首次勾勒出衰老的离散阶段——如同胚胎发育的精细节律一样——每个阶段均由特定的分子调控信号与特定细胞群体的动态消长所精准定义。在人类机体中，这一程序化演进过程很可能在30岁之前就已经悄然启动。

曹俊越对衰老生物学的痴迷，源自他在中国河北读高中时的经历。那时，他敏锐而深刻地意识到自己的祖父母和父母不可能永远陪伴在身旁。当许多青少年在初次面对死亡意识时可能会诉诸文学感慨或情绪波动时，曹俊越选择将目光投向严谨的现代科学。寻找延缓衰老、延长健康寿命的方法成为了他一生的追求，这也促使他在本科阶段毫不犹豫地选择了北京大学生命科学学院。

最初，曹俊越遵循当时学术界的主流模型，推测某些关键蛋白质及其相互作用网络的退化是衰老的根源。然而大学毕业后，当他在实验室深入寻找这些关键蛋白时，却发现与衰老相关的蛋白质数量庞大得令人望而生畏，而且它们所发挥的作用高度依赖于它们所在的特定细胞类型。这一生命图景远比他最初设想的更为复杂，但同时也远比想象中更加井然有序。

曹俊越敏锐地意识到，要解开这个谜题，他需要海量的数据——涵盖数百种细胞类型、成千上万种基因与分子在生命全周期中的动态变化。攻读博士期间，他自主研发了一套突破性的高通量单细胞测序技术，能够系统性量化胚胎发育全过程的动态演变。2020年他在洛克菲勒大学建立自己的独立实验室后，立即将这一强大的技术全方位转向了衰老之谜的攻关。



在研究生阶段，曹俊越开发了用于识别小鼠胚胎发育过程中全基因组表达变化的单细胞测序工具。如今，他的实验室将这些技术拓展并应用于哺乳动物的整个生命周期研究中。 摄影：KAREN DIAS / QUANTA MAGAZINE

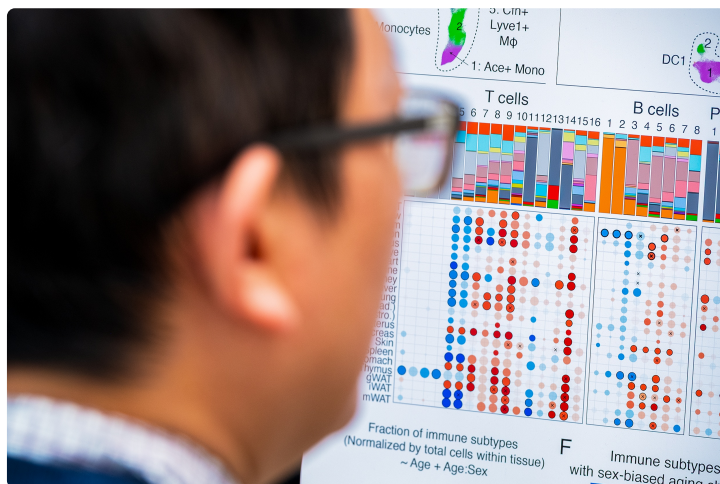
在一系列开创性的实验中，曹俊越及其科研团队处理了来自约50只处于5个不同生命阶段的雌雄小鼠、跨越14个主要组织或器官的**2100万个细胞**，并为每一个单细胞绘制了全基因组表达图谱。“这是极其超大规模的数据体量，”曹俊越解释道，“你不仅清楚知道每一个细胞来自哪个器官、处于生命的哪一个年龄段，还能同时获取其极其详尽的高维度分子信息。”数据显示，每一个衰老阶段都以特定细胞类型的急剧锐减或异常扩张为鲜明标志。

曹俊越分别于2025年和2026年在顶级学术期刊《科学》（Science）上发表了两篇里程碑式的论文。研究表明，随着哺乳动物走向衰老，构成机体的细胞群落发生了一场翻天覆地的“重新洗牌与重新分布”，并首次揭示了指挥这一宏大重构过程的表现基因组核心指令。“衰老过程中确实伴随着分子层面的改变和其它变化，”曹俊越总结道，“但它们最终都会统摄并汇聚为一场‘细胞社会的整体重塑’。”

《Quanta Magazine》（量子杂志）专访了曹俊越，深入探讨了支持“程序化衰老理论”的最新证据、机体在各个生命节点所经历的细胞演变，以及为什么哺乳动物的衰老过程就像秋天树木集中落叶一样具有突变节律。以下为采访实录：

Q：您从大学时代起就致力于衰老研究。多年来，您对这一课题的研究范式经历了怎样的演进？

曹俊越：回到大学本科时期，我当时认为攻克衰老的核心阻碍是缺乏有效药物。我天真地以为，我们一定能研发出某种神奇的“灵丹妙药”或化学小分子化合物，用来显著延长动物的寿命。因此，我加入了一个专注于计算药物设计的实验室，尝试通过算法设计能够精准靶向衰老相关分子的多肽。然而当时面临的最根本瓶颈是：我们根本不知道到底应该靶向哪些核心分子。



曹俊越团队的分析系统依赖于极其庞大的高维数据：涵盖来自处于5个生命阶段的约50只小鼠、取自14个组织或器官的2100万个单细胞中成千上万个基因的动态表达谱。 摄影：KAREN DIAS / QUANTA MAGAZINE

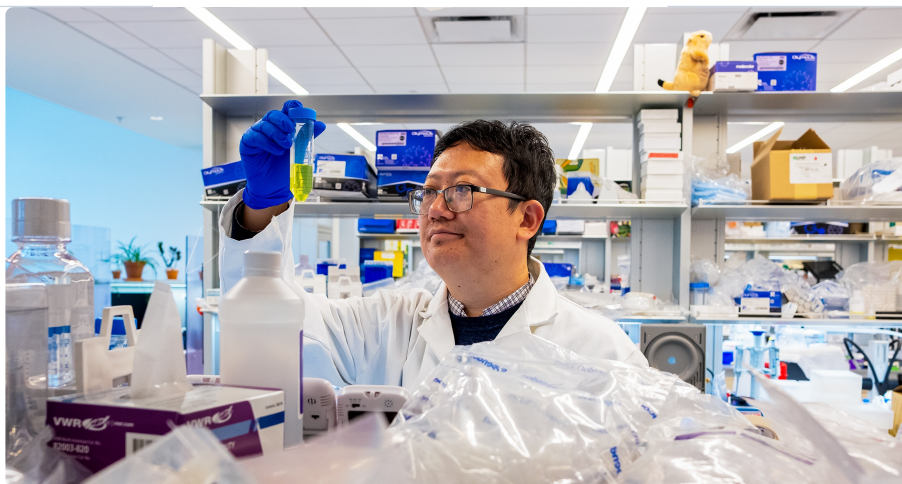
曹俊越（续）：本科毕业后我前往美国，在位于缅因州的杰克逊实验室（The Jackson Laboratory，著名的生物医学非营利科研机构）担任研究助理，从事小鼠衰老相关分子信号通路的研究。那时我的思路依然是：只要深入解析这些通路，就能锁定关键药物靶标，进而开发抗衰老药物以延长寿命。

但经过几年的探索，我深刻认识到：衰老绝不可能由某一条单一通路或孤立靶点来概括。它交织着错综复杂的众多通路，而且这些通路对机体内不同类型的细胞产生的作用截然相反、差异极大。我意识到，必须站在全系统的高度，在分子水平上系统解析衰老如何在分布于各个器官中的成百上千种细胞类型中协同演进。

Q：面对如此错综复杂的多尺度系统，您是如何实现全面解析的？

曹俊越：最大的技术挑战在于：衰老跨越了生物学的多个层级——从最微观的分子、细胞器，到细胞、器官，再到整个生物有机体。为了能够跨层级全面测量这些变化，我们需要一种同时具备“超高通量”与“超高分辨率”的全新技术平台：“超高通量”意味着你不能只观测单个细胞或单一细胞群，而是要在整个生物体尺度上同时扫描数以千万计的细胞；“超高分辨率”则要求你能够在单细胞与单分子精度上，清晰洞察极其微观的分子细节。

因此我申请进入研究生院深造，期间主导研发了能够对哺乳动物全有机体（涵盖大脑、肾脏、肺部等）进行全面扫描的单细胞技术，能够同时高精度绘制数百种不同细胞类型中单细胞内数万个基因的表达变化。当我加入洛克菲勒大学建立独立实验室后，我们将这一尖端技术全面应用于破解衰老全系统动态演化的终极谜题。



曹俊越实验室的系统实验揭示：在动物生命周期的不同时间窗口内，不同的细胞群落会表现出截然不同且高度同步的动力学演变——有的细胞群急剧消耗锐减，有的出现异常扩张增殖，另一些则保持长期稳定。 摄影：KAREN DIAS / QUANTA MAGAZINE

Q：您能具体介绍一下这些开创性实验以及从中得出的核心发现吗？

曹俊越：在一组核心研究中，我们从小鼠生命周期的关键时间节点提取了超过2000万个活细胞。这些年龄点分别为：3月龄、6月龄、12月龄、16月龄和23月龄——大致对应人类生命中的20岁、30岁、50岁、60岁和75岁。我们系统分析了每个单细胞中20,000个基因的表达谱，据此精确定义了所有细胞类型，并全程追踪了它们在生命周期中的群体动力学演变。

我们获得了一个颠覆性的发现：**并非所有的细胞类型都会在衰老过程中发生退化或改变**。我们在全身各组织中总共鉴定了536种主要细胞类型和1,828种细胞亚型。然而在全生命周期中，仅有约四分之一的细胞亚型表现出剧烈的数量和状态转变，而其余大部分细胞类型在漫长的生命中都保持着极高的稳定性。

这一发现令人极为震惊：衰老带来的改变绝非像以往认为的那样无差别地弥漫于所有细胞，而是精准地发生在特定脆弱的细胞亚群之中。

Q：这些细胞群体的剧烈变化发生在哪些特定的时间节点？

曹俊越：我们发现衰老进程可以被明确解构为若干个**离散的时间窗口期**。在每一个特定的窗口期内，特定的细胞群体都会展现出高度协同、步调一致的动力学变化。例如在生命早期阶段，我们观察到某些特定的功能细胞群会发生迅速消耗与耗竭；而紧接着进入下一个阶段时，另一些特定的细胞群则会呈现出爆炸性的异常扩张。

Q：在各个生命阶段，具体有哪些关键细胞类型受到了显著影响？

曹俊越：在第一阶段——即小鼠3到6月龄（相当于人类的20岁至30岁之间），机体内某些关键的脂肪细胞和肌肉细胞开始发生进行性丢失；与此同时，大脑中具有再生与分化为不同脑组织能力的**两种未成熟前体细胞（神经干细胞前体）**也出现了明显的耗损与减少。



“我们的核心论断是：衰老与其说是随机分子损伤的简单累加，不如说是整个细胞社会的整体重构与重塑。”曹俊越强调。

摄影：KAREN DIAS / QUANTA MAGAZINE

曹俊越（续）：在小鼠6到12月龄期间（相当于人类30多岁至40多岁的中青年阶段），我们观察到负责维持机体组织结构与生理稳态的关键细胞出现了断崖式的剧烈耗竭。其中包括：**肌腱细胞（tenocytes**，肌腱的核心构建单位）、包裹在微血管周围用于稳定整个循环系统的**血管周细胞（pericytes）**、维持肠道蠕动的**结肠平滑肌细胞**，以及在肾脏中负责过滤血液代谢毒素的**肾上皮细胞**。此外，负责守卫肠道等屏障器官的局部常驻免疫细胞也在这一阶段显著衰减。

到了小鼠12月龄左右（大致对应人类40岁至50岁的中年拐点），机体的细胞动力学发生了根本性逆转——从“**功能细胞消耗耗竭**”急剧转向“**异常细胞过度扩张**”。第一波扩张浪潮主要由活化的免疫细胞所主导，但也包括肺部、肾脏等重要器官中因长期慢性压力与炎症刺激而发生表型恶变的异常细胞。

而当小鼠进入16月龄之后（相当于人类接近60岁及更高龄阶段），与衰老高度相关的特化病理性免疫细胞群开始失控扩张。当这些带有‘自私性’、失去正常生理调控的衰老细胞大量涌现并疯狂增殖时，它们最终会彻底摧毁整个机体系统的稳态。在此过程中，它们持续释放炎症因子，从而显著推高与年龄密切相关的各类致命炎症疾病的发生风险，包括心血管疾病、退行性关节炎、恶性肿瘤以及慢性呼吸系统疾病。

**“衰老并非随机的磨损，而是由严密程序驱动的生命演变。
就像秋季树木落叶不是均匀发生，而是在特定窗口期内集中脱落。”**

Q：是否有确凿的医学证据表明，这些阶段性细胞演变同样存在于人类体内？

曹俊越：是的，医学界在人类中年群体中观察到了一种被称为“**断崖式衰老**”（abrupt aging）的生理跃迁现象，这与我们在动物模型中捕捉到的细胞群体动力学节律高度吻合。当科研人员系统分析人类血液中的蛋白质分子指纹时，发现人体在**40岁中叶和50岁末期**会出现极其显著的阶梯式断崖突变。人们也往往在步入中年时深切感受到身体机能的骤然滑坡，而这一生命节点恰恰正是恶性肿瘤、心血管病变以及阿尔茨海默病等神经退行性疾病发病率呈现几何级数飙升的转折期。

Q：您的这一系列重大发现，从根本上为我们理解衰老的本质带来了哪些颠覆性认知？

曹俊越：在过去数十年里，人们普遍把衰老视作蛋白质变性、DNA断裂突变等分子损伤随时间推移而发生的单调线性累积。然而我们的研究证实，衰老根本不是一个匀速线性的磨损过程。相反，它更像是一个具有严格阶段性规律的生命发育演进程序，在离散的生命时间窗口中，由特定器官中的特定细胞亚群协同发生程序化改变。我们给出的核心论断是：衰老与其说是微观分子损伤的无序累加，不如说是整个‘细胞社会’格局的系统性重塑。



曹俊越团队的系统研究表明：在人类机体中，由表观遗传与细胞动力学所驱动的衰老程序，早在30岁之前就已经全面启动并开始发生关键细胞的悄然耗竭。 摄影：KAREN DIAS / QUANTA MAGAZINE

Q：究竟是什么在掌控并指导着衰老过程中这场宏大的“细胞社会重塑”？

曹俊越：我们所开发的高维表观基因组学技术，能够直接洞察统治每一个细胞命运与功能的“基因组底层程序”——即精准检测染色质的哪些基因组区域处于开放活跃状态（表达开启），哪些区域处于紧缩沉默状态（表达关闭）。如果是外界随机的分子损伤，我们应该会在基因组各处观察到杂乱无章的随机突变。然而令人震惊的是，我们在每个特定的衰老阶段，始终在特定细胞中精确观察到同一批特定的基因组区域被高度规律性地开启或关闭。我们在特定细胞类型的衰老进程中，精准鉴定了280,000个具有高度可重复性开启或关闭的表观基因组核心调控区域。

Q：这是否意味着，机体内部确实存在着一套预设的“衰老程序”？

曹俊越：是的。哺乳动物在衰老进程中展现出的阶段性突变特征，以及各个阶段不同细胞群体之间展现出的严密协同动力学，无可辩驳地表明：机体深处存在着主导衰老进程的上游全局调控信号。这就像深秋的落叶乔木一样：树叶的凋零绝不是一整年里每天均匀掉落一片，而是在夏秋交替短短的两周之内集中脱落。白昼日照时长的细微变化触发了植物体内的内源性信号释放，随即引发了整株植物生理系统的全面转折。在哺乳动物的衰老过程中，这种阶段性的阶梯突变同样强有力地证明：存在某种明确的全局信号网络在自上而下驱动着整个系统的生命周期演进。

Q: 这具体是哪种类型的调控信号？

曹俊越：我们目前已经成功锁定了两类核心调控机制：一类是细胞内部的分子程序——即直接调控基因表达开关的关键转录调控蛋白；另一类则是细胞外部的分泌型分子，即在细胞间传递通讯信号并驱动细胞状态发生级联转变的**细胞因子（cytokines）**网络。

Q: 您的工作对于未来人类如何延缓、遏制甚至逆转衰老，提供了怎样的战略指导？

曹俊越：首先，我们已经精准定位了那些在衰老早期最先衰退的少数稀有且脆弱的关键细胞群体，这为抗衰老精准靶向干预提供了前所未有的高价值靶标；其次，我们破译了驱动细胞社会发生衰老重塑的表观基因组分子密码，这使得我们未来能够开发针对性的细胞重编程工具，去修正并改写这套衰老指令。

最为关键的是，我们的研究铁证如山地表明：整个机体系统的再生潜能与稳健防御能力，早在我们步入中年之前就已经开始发生实质性衰减。因此，如果我们希望真正有效地干预衰老、挽救生命机能，干预的黄金窗口期必须大幅提前，从年轻时代尽早开始布局。

关于受访专家：曹俊越（Junyue Cao），洛克菲勒大学单细胞基因组学与群体动力学实验室主任、助理教授，单细胞生物学与衰老表观遗传学领军学者。其突破性成果发表于《Science》、《Nature》等国际顶级期刊。

版权声明：本文原文发表于 Simons Foundation 旗下独立科学杂志《Quanta Magazine》，原作者为 Ingrid Wickelgren。本中文完整专译版本用于学术研讨与科学知识传播。