

· 综述 ·

## Cockayne 综合征衰老机制及其治疗进展

胡丽竹<sup>1,2,3</sup>, 王静<sup>2,3</sup>, 王秋红<sup>1,2,3</sup>, 陈海旭<sup>4,5</sup>, 邹丽萍<sup>2,3,6\*</sup>

(中国人民解放军总医院: <sup>1</sup> 研究生院, <sup>2</sup> 儿科医学部, <sup>3</sup> 第一医学中心儿科, <sup>4</sup> 国家老年疾病临床医学研究中心, <sup>5</sup> 第二医学中心老年医学研究所, 北京 100853; <sup>6</sup> 首都医科大学脑重大疾病研究中心, 北京脑重大疾病研究院, 北京 100069)

**【摘要】** Cockayne 综合征是以皮肤光过敏、生长发育障碍、视听觉功能减退、神经系统受累及加速性衰老为特征的一种早衰症。本文综述了 Cockayne 综合征在各系统脏器衰老方面的表现,其衰老的机制主要与转录和转录偶联核苷酸切除修复缺陷有关,近年研究表明碱基切除修复及线粒体功能障碍在 Cockayne 综合征发病中可能也起关键作用。本文结合衰老致病机制研究进一步探讨 Cockayne 综合征靶点治疗的研究进展。

**【关键词】** Cockayne 综合征;衰老;DNA 损伤;碱基切除修复;线粒体功能障碍

**【中图分类号】** R596

**【文献标志码】** A

**【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2023.01.013

## Aging mechanism and treatment progress of Cockayne syndrome

HU Li-Zhu<sup>1, 2, 3</sup>, WANG Jing<sup>2, 3</sup>, WANG Qiu-Hong<sup>1, 2, 3</sup>, CHEN Hai-Xu<sup>4, 5</sup>, ZOU Li-Ping<sup>2, 3, 6\*</sup>

(<sup>1</sup>Graduate School, <sup>2</sup>Faculty of Pediatrics, <sup>3</sup>Department of Pediatrics, First Medical Center, <sup>4</sup>National Clinical Research Center for Geriatric Diseases, <sup>5</sup>Institute of Geriatrics, Second Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; <sup>6</sup>Beijing Institute for Brain Disorders, Center for Brain Disorders Research of Capital Medical University, Beijing 100069, China)

**【Abstract】** Cockayne syndrome is a progeria syndrome characterized by skin photosensitivity, growth retardation, visual and auditory loss, degeneration of the nervous system and accelerated aging. In this paper, we introduced the aging manifestations of the syndrome in multi-system organs, reviewed its pathogenic mechanisms of defects in transcription and transcription-coupled nucleotide excision repair, and discussed possible key roles of base excision repair and mitochondrial dysfunction in the pathogenesis. We further elucidated the research progress of targeted therapy for Cockayne syndrome in combination with the researches concerning the pathogenic mechanism of aging.

**【Key words】** Cockayne syndrome; aging; DNA damage; base excision repair; mitochondrial dysfunction

*This work was supported by the Open Project of National Clinical Research Center for Geriatric Diseases (NCRCG-PLAGH-2019004), the National Key Research and Development Program (2016YFC1000707) and the Key Research and Development Program of Ministry of Science and Technology of China (2017YFC0908402).*

*Corresponding author: ZOU Li-Ping, E-mail: zouliping21@hotmail.com*

早衰症是一组以加速衰老为特征的罕见遗传病,由编码核层结构、DNA 修复、维持基因组稳定性及线粒体功能等细胞过程所需蛋白的基因突变引起,主要包括 Cockayne 综合征(Cockayne syndrome, CS)、成人早衰症(Werner syndrome, WS)、着色性干皮病(Xeroderma pigmentosa, XP)及儿童早衰症(Hutchinson-Gilford progeria syndrome, HGPS)等<sup>[1]</sup>。CS作为一种广义上的“早衰症”,是研究衰老机制的自然疾病模型,于1936年由Cockayne首次报道,以皮肤光过敏、生长发育障碍、视听觉功能减退、神

经系统受累为典型表现,平均寿命约12岁,全球患病率约为2.5/100万<sup>[2]</sup>,中国人群尚无患病率研究。DNA损伤和线粒体功能障碍是与年龄相关疾病及加速衰老的两个重要因素。既往认为CS衰老的机制主要与CSA、CSB基因突变致转录偶联核苷酸切除修复及转录缺陷相关,近年研究表明碱基切除修复及线粒体功能障碍在CS发病中可能也起关键作用<sup>[3]</sup>。本文对Cockayne综合征在各系统器官衰老方面的表现,及导致衰老进程加速的发病机制进行综述,探讨Cockayne综合征可能的干预策略。

收稿日期: 2022-03-21; 接受日期: 2022-05-05

基金项目: 国家老年疾病临床研究中心开放课题(NCRCG-PLAGH-2019004); 国家重点研发计划(2016 YFC 1000707); 科技部重点研发计划(2017YFC0908402)

通信作者: 邹丽萍, E-mail: zouliping21@hotmail.com

## 1 CS 的早衰特征

(1) 苍老面容: 皮肤皱纹、老化、皮下脂肪丢失, 头发干细, 毛发脱落。(2) 进行性神经性耳聋: 多从高频感音受损开始, 逐渐进展至听力丧失。(3) 进行性视觉障碍: 视网膜色素性沉着, 可出现视网膜出血和萎缩。约半数患者出现白内障, 可出现干眼症、角膜混浊、玻璃体浑浊等。(4) 神经系统退行性变: 进行性脑萎缩、痴呆、震颤、共济失调、构音障碍、脑血管病变、周围神经退行性变等。(5) 心血管出现动脉粥样硬化、高血压、心功能衰竭。(6) 蛋白尿、尿酸升高逐渐进展为慢性肾功能不全。(7) 运动功能倒退, 肌肉萎缩、关节挛缩。CS 患者的多系统衰老逐年进展, 约 10 年左右可危及生命<sup>[2]</sup>。

## 2 自然衰老与 DNA 损伤、线粒体功能障碍的相关性

衰老是随年龄增长而发生的自然现象, 其特征是细胞和组织及器官功能逐渐退化而导致代谢综合征、神经退行性疾病、心血管疾病和癌症等许多与年龄相关疾病易感性及死亡风险的增加<sup>[4]</sup>。细胞衰老是因各种影响细胞正常功能发挥的过程可导致的细胞周期不可逆停滞, 是衰老的基础, 端粒缩短、核 DNA 突变、线粒体功能障碍和氧化损伤均可促进衰老, 而 DNA 突变及损伤修复效率下降和线粒体自噬缺陷是衰老的两个重要决定因素<sup>[5]</sup>。

### 2.1 DNA 损伤及修复缺陷被认为是衰老的关键因素之一

细胞 DNA 不断遭受各种内、外源性损伤并引发各种突变, 激活 DNA 损伤反应途径通过多种机制进行修复。随着年龄的增长, 损伤导致突变积累形成衰老的分子基础, 修复基因缺陷引发的早衰症表现出加剧衰老, 表明了 DNA 损伤与衰老之间的联系<sup>[6]</sup>。内源性 DNA 损伤是基因组不稳定因素主要来源, 基因组不稳定直接导致线粒体 DNA 复制缺陷和修复失败, 进一步引发线粒体功能障碍, 导致细胞酶活性的降低及细胞呼吸受损, 诱导细胞凋亡导致组织器官功能下降。核 DNA 受损致细胞衰老还能升高细胞核外 DNA 水平, 激活干扰素基因刺激物介导与衰老相关的持续炎症, 进一步促进细胞衰老和死亡<sup>[7]</sup>。

### 2.2 线粒体功能障碍可能是引发衰老的始发环节

线粒体是调节能量和代谢稳态的核心, 细胞通过新线粒体的产生和受损线粒体的去除调节线粒体结构和数量以维持线粒体正常功能, 线粒体功能紊乱可能是衰老及相关疾病的始发环节。线粒体产生

能量同时伴活性氧自由基水平升高, 正常老化过程中细胞氧化应激反应及抗氧化能力处于平衡状态, 当活性氧自由基增加超过某个阈值, 打破平衡导致严重线粒体功能障碍, 而功能失调的线粒体又会加剧氧化应激负荷, 二者相互促进而引起细胞的凋亡及死亡<sup>[8]</sup>。线粒体自噬是功能失调的线粒体被靶向降解并回收利用的过程, 受线粒体分裂和融合的调控<sup>[9]</sup>。研究发现, 线粒体自噬随年龄增长而减少, 被认为是与年龄相关疾病发生和恶化的关键机制, 是衰老过程的标志<sup>[10]</sup>。线粒体自噬缺陷导致受损线粒体累积及线粒体功能障碍, 代谢效率低下及活性氧增加, 进一步加重 DNA 损伤, 促进细胞凋亡而致衰老<sup>[5]</sup>。

## 3 CS 的早衰致病机制

### 3.1 CS 与核苷酸切除修复障碍及转录缺陷有关

CS 既往被认为是一种核苷酸切除修复 (nucleotide excision repair, NER) 障碍疾病, 超过 90% 因 CSA 或 CSB 基因突变所致。NER 是细胞修复因各种不同因素导致 DNA 螺旋扭曲损伤的一种重要方式, 其复杂过程涉及 30 多种蛋白质, 其中, CSA (Cockayne syndrome type A)、CSB (Cockayne syndrome type B) 蛋白可以识别活跃转录链上的损伤, 主要在 NER 通路的转录偶联核苷酸切除修复亚通路中发挥关键作用<sup>[11]</sup>。CSA 或 CSB 基因突变致细胞无法修复基因活跃转录链损伤, 经紫外线照射后 CS 细胞 RNA 合成恢复率下降, 患者表现出皮肤光敏性<sup>[12]</sup>。此外, 有证据表明转录缺陷在 CS 中起重要作用, CSB 蛋白依赖的 RNA 聚合酶停滞影响下游的转录, 患者表现出严重的生长发育障碍和神经发育缺陷<sup>[13]</sup>。然而, 转录和 NER 障碍仍不能完全解释 CS 神经系统退化方面的症状。

### 3.2 DNA 碱基切除修复在 CS 中起关键作用

新的研究表明, CSA、CSB 蛋白除了在 NER 通路中维持正常 NER 及转录的重要作用外, 还通过碱基切除修复 (base excision repair, BER) 在 CS 中起关键作用<sup>[14]</sup>。BER 通过一组糖基化酶来识别和处理特定蛋白氧化性碱基损伤, 是 DNA 修复氧化及烷基化损伤的一种重要方式<sup>[15]</sup>。研究表明, NER 和 BER 途径的一些蛋白质在去除氧化损伤方面发挥协同作用, CSB 蛋白对 NER 的 DNA 损伤识别阶段很关键, 其赖氨酸泛素化位点对氧化性损伤特别敏感, 具有三磷酸腺苷酶活性, 可调节蛋白质功能<sup>[16]</sup>。CSB 蛋白可提高 BER 去除氧化损伤修复效率, 细胞中 CSB 蛋白功能缺陷时, BER 修复效率降低, 导致氧化损伤负荷增加, 进而引起线粒体功能紊乱并加

速 CS 患者衰老<sup>[16]</sup>。

### 3.3 线粒体功能障碍是 CS 衰老特征的主要驱动因素

CS 临床特征与线粒体疾病临床表现非常相似,且研究证据表明,CS 患者脑组织、CS 小鼠和线虫模型中均有线粒体功能障碍存在,并认为其是 CS 加速衰老的主要驱动因素<sup>[17]</sup>。CSA、CSB 蛋白通过辅酶 I 信号传导通路在维持线粒体稳态方面发挥重要作用。研究发现,神经炎症引发氧化应激使髓鞘脂质过氧化而损伤神经元 DNA,激活促凋亡途径,导致髓鞘异常和神经元细胞死亡<sup>[18]</sup>。DNA 修复缺陷引起聚二磷酸腺苷核糖聚合酶 I 异常激活及辅酶 I 的消耗增加,辅酶 I 依赖性脱乙酰酶沉默调节蛋白活性降低导致线粒体功能障碍<sup>[17]</sup>。线粒体功能障碍不仅影响细胞代谢,还可通过损伤相关分子模式引发炎症反应,进一步促进神经元变性和死亡<sup>[19]</sup>。另外,CSA、CSB 突变还可通过影响核糖体生物合成、核糖体蛋白稳定性及蛋白质折叠而影响线粒体功能及转录,导致内质网应激和细胞凋亡,加速衰老<sup>[20]</sup>。

## 4 CS 治疗的研究进展

CS 目前无有效治疗方案,多以改善患者生活质量的对症支持治疗为主,最近有报道对患者脑深部核团电刺激手术可以减轻患者震颤等运动障碍<sup>[21]</sup>,而针对病因的治疗策略多以衰老机制涉及的线粒体功能障碍和 DNA 损伤修复为靶点,但目前均处于细胞或动物模型研究阶段。

### 4.1 改善线粒体功能为靶点的研究

补充辅酶 I 及其前体如烟酰胺和烟酰胺单核苷酸等可以纠正缺乏 CSA 或 CSB 蛋白的原代细胞中的线粒体动力学障碍和线粒体自噬缺陷,恢复线粒体稳态,显著改善 CS 线虫健康并延长其寿命<sup>[17]</sup>,还能逆转 CS 小鼠动物模型与 CS 相关的听力受损<sup>[22]</sup>。神经元能量代谢和线粒体稳态的失调与 CS 患者的神经系统损害相关,脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是一种可以调节线粒体稳态,增强神经元突触之间信息传递,参与神经元分化的神经营养因子,在神经退行性变中发挥重要作用,用 BDNF 可减少 CS 细胞系中因 CSB 蛋白功能缺失导致的一些神经发生缺陷<sup>[23]</sup>。CS 细胞对氧化应激高度敏感,丝氨酸蛋白酶通过降解线粒体 DNA 聚合酶  $\gamma$  导致线粒体功能受损,CSA、CSB 蛋白可下调丝氨酸蛋白酶的表达以维持线粒体功能,在体外通过丝氨酸蛋白酶抑制剂或活性氧清除剂锰苯甲酸吡啶治疗改变氧化酶和抗氧化剂的表

达,从而影响丝氨酸蛋白酶的靶向受体,可以恢复线粒体的正常功能,在进一步研究中有望减缓 CS 患者的衰老<sup>[24]</sup>。

### 4.2 修复 DNA 损伤为靶点的研究

有研究发现氧化应激可导致由 CSB 基因突变型 CS 患者的皮肤成纤维细胞生成的诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cell, iPSC)的过早衰老<sup>[25]</sup>。维生素 C 作为抗氧化剂可降低端粒的缩短速率,还可影响 DNA 损伤修复等过程相关基因的表达,延长正常人和 WS 患者成纤维细胞的复制寿命<sup>[26]</sup>,有治疗 CS 的潜力。也有报道天然生物类黄酮的槲皮素具有强抗氧化能力及稳定异染色质和抑制逆转录酶活性,研究发现低剂量槲皮素可促进细胞自我更新和分化及部分恢复异染色质结构而延缓早衰症细胞模型的衰老<sup>[27]</sup>。靶向校正 CSB 基因,可缓解由 CS 患者 iPSC 分化的间充质干细胞中的早衰表型<sup>[25]</sup>,这些促进 DNA 损伤修复为靶点的研究可以为 CS 的治疗提供新思路及方案。

### 4.3 干细胞治疗的研究

衰老伴随着身体机能和免疫功能的下降,与干细胞耗竭有关。成体干细胞是维持机体器官生长和新陈代谢的动力,对人体自我修复和组织再生至关重要,是机体修复衰老退行性变最重要、最基本的生物单位<sup>[28]</sup>。近年来,干细胞治疗缓解衰老是研究的热点。部分应用于临床的研究发现间充质干细胞治疗可减少细胞凋亡、维持组织细胞生长和活力,对退行性疾病如心血管疾病、骨关节炎、肌肉萎缩症和多发性硬化症等神经退行性疾病有改善衰老相关的病理生理变化的作用<sup>[29]</sup>。国外开展的异体间充质干细胞治疗老年衰弱的 I 期和 II 期临床试验中发现静脉输注干细胞治疗能改善患者体能及肺功能等身体机能指标,提高生活质量,且能降低血清炎症因子肿瘤坏死因子- $\alpha$  的表达水平、减少 T 细胞的活化、调节免疫功能,表明干细胞治疗在改善衰老和虚弱方面的安全性及有效性<sup>[30]</sup>。这些研究显示了干细胞疗法对衰老干预的巨大潜能,为 CS 衰老的治疗开辟了新方向。

## 5 小结

CS 是一种表现为加速衰老的遗传病,NER 及转录缺陷是其致病的重要因素,同时 BER 及线粒体功能障碍也发挥关键作用。CS 作为早衰症之一,是研究衰老机制的自然疾病模型,针对线粒体功能障碍及 DNA 损伤修复为干预靶点的治疗是 CS 病因治疗的研究热点,而新兴的干细胞疗法可能为延缓 CS 衰老提供新策略。

## 【参考文献】

- [1] Coppède F. Mutations involved in premature-ageing syndromes[J]. *Appl Clin Genet*, 2021, 2(14): 279–295. DOI: 10.2147/TACG.S273525.
- [2] Karikkineth AC, Scheibye-Knudsen M, Fivenson E, *et al.* Cockayne syndrome: clinical features, model systems and pathways[J]. *Ageing Res Rev*, 2017, 33:3–17. DOI: 10.1016/j.arr.2016.08.002.
- [3] Vessoni AT, Guerra CCC, Kajitani GS, *et al.* Cockayne syndrome: the many challenges and approaches to understand a multifaceted disease[J]. *Genet Mol Biol*, 2020, 43(1 suppl.1): e20190085. DOI: 10.1590/1678-4685-GMB-2019-0085.
- [4] Melzer D, Pilling LC, Ferrucci L. The genetics of human ageing[J]. *Nat Rev Genet*, 2020, 21(2): 88–101. DOI: 10.1038/s41576-019-0183-6.
- [5] Babbar M, Basu S, Yang B, *et al.* Mitophagy and DNA damage signaling in human aging[J]. *Mech Ageing Dev*, 2020, 186: 111207. DOI: 10.1016/j.mad.2020.111207.
- [6] Di Micco R, Krizhanovsky V, Baker D, *et al.* Cellular senescence in ageing: from mechanisms to therapeutic opportunities[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(2): 75–95. DOI: 10.1038/s41580-020-00314-w.
- [7] Lan YY, Heather JM, Eisenhaure T, *et al.* Extranuclear DNA accumulates in aged cells and contributes to senescence and inflammation[J]. *Ageing Cell*, 2019, 18(2): e12901. DOI: 10.1111/accel.12901.
- [8] Debalsi KL, Hoff KE, Copeland WC. Role of the mitochondrial DNA replication machinery in mitochondrial DNA mutagenesis, aging and age-related diseases[J]. *Ageing Res Rev*, 2017, 33: 89–104. DOI: 10.1016/j.arr.2016.04.006.
- [9] Jetto CT, Nambiar A, Manjithaya R. Mitophagy and neurodegeneration: between the Knowns and the Unknowns[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10:837337. DOI: 10.3389/fcell.2022.837337.
- [10] Patel J, Baptiste BA, Kim E, *et al.* DNA damage and mitochondria in cancer and aging[J]. *Carcinogenesis*, 2020, 41(12): 1625–1634. DOI: 10.1093/carcin/bgaa114.
- [11] Ferri D, Orioli D, Botta E. Heterogeneity and overlaps in nucleotide excision repair disorders[J]. *Clin Genet*, 2020, 97(1): 12–24. DOI: 10.1111/cege.13545.
- [12] Duan M, Speer RM, Ulibarri J, *et al.* Transcription-coupled nucleotide excision repair: new insights revealed by genomic approaches[J]. *DNA Repair (Amst)*, 2021, 103:103126. DOI: 10.1016/j.dnarep.2021.103126.
- [13] Krasikova Y, Rechkunova N, Lavrik O. Nucleotide excision repair: from molecular defects to neurological abnormalities[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(12):6220. DOI: 10.3390/ijms22126220.
- [14] Tiwari V, Baptiste BA, Okur MN, *et al.* Current and emerging roles of Cockayne syndrome group B (CSB) protein[J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(5): 2418–2434. DOI: 10.1093/nar/gkab085.
- [15] Beard WA, Horton JK, Prasad R, *et al.* Eukaryotic base excision repair: new approaches shine light on mechanism[J]. *Annu Rev Biochem*, 2019, 88: 137–162. DOI: 10.1146/annurev-biochem-013118-111315.
- [16] Kumar N, Raja S, Van Houten B. The involvement of nucleotide excision repair proteins in the removal of oxidative DNA damage[J]. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48(20): 11227–11243. DOI: 10.1093/nar/gkaa777.
- [17] Okur MN, Fang EF, Fivenson EM, *et al.* Cockayne syndrome proteins CSA and CSB maintain mitochondrial homeostasis through NAD(+) signaling[J]. *Ageing Cell*, 2020, 19(12): e13268. DOI: 10.1111/accel.13268.
- [18] Kajitani GS, Brace L, Trevino-Villarreal JH, *et al.* Neurovascular dysfunction and neuroinflammation in a Cockayne syndrome mouse model[J]. *Ageing (Albany NY)*, 2021, 13(19): 22710–22731. DOI: 10.18632/aging.203617.
- [19] Lautrup S, Lou G, Aman Y, *et al.* Microglial mitophagy mitigates neuroinflammation in Alzheimer's disease[J]. *Neurochem Int*, 2019, 129: 104469. DOI: 10.1016/j.neuint.2019.104469.
- [20] Qiang M, Khalid F, Phan T, *et al.* Cockayne syndrome-associated CSA and CSB mutations impair ribosome biogenesis, ribosomal protein stability, and global protein folding[J]. *Cells*, 2021, 10(7): 1616. DOI: 10.3390/cells10071616.
- [21] Domino JS, Gelineau-Morel R, Kaufman C. Deep brain stimulation for Cockayne syndrome-associated movement disorder[J]. *J Mov Disord*, 2022, 15(1): 62–65. DOI: 10.14802/jmd.21005.
- [22] Okur MN, Mao B, Kimura R, *et al.* Short-term NAD(+) supplementation prevents hearing loss in mouse models of Cockayne syndrome[J]. *NPJ Aging Mech Dis*, 2020, 6: 1. DOI: 10.1038/s41514-019-0040-z.
- [23] Wang Y, Jones-Tabah J, Chakravarty P, *et al.* Pharmacological bypass of Cockayne syndrome B function in neuronal differentiation[J]. *Cell Rep*, 2016, 14(11): 2554–2561. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.02.051.
- [24] Chatre L, Biard DSF, Sarasin A, *et al.* Reversal of mitochondrial defects with CSB-dependent serine protease inhibitors in patient cells of the progeroid Cockayne syndrome[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(22): E2910–E2919. DOI: 10.1073/pnas.1422264112.
- [25] Wang S, Min Z, Ji Q, *et al.* Rescue of premature aging defects in Cockayne syndrome stem cells by CRISPR/Cas9-mediated gene correction[J]. *Protein Cell*, 2020, 11(1): 1–22. DOI: 10.1007/s13238-019-0623-2.
- [26] Sadowska-Bartosz I, Bartosz G. Effect of antioxidants on the fibroblast replicative lifespan *in vitro* [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 6423783. DOI: 10.1155/2020/6423783.
- [27] Geng LL, Liu ZP, Wang S, *et al.* Low-dose quercetin positively regulates mouse healthspan[J]. *Protein Cell*, 2019, 10(10): 770–775. DOI: 10.1007/s13238-019-0646-8.
- [28] Nijnik A, Woodbine L, Marchetti C, *et al.* DNA repair is limiting for haematopoietic stem cells during ageing[J]. *Nature*, 2007, 447(7145): 686–690. DOI: 10.1038/nature05875.
- [29] Mahindran E, Law JX, Ng MH, *et al.* Mesenchymal stem cell transplantation for the treatment of age-related musculoskeletal frailty[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19): 10542. DOI: 10.3390/ijms221910542.
- [30] Tompkins BA, Difede DL, Khan A, *et al.* Allogeneic mesenchymal stem cells ameliorate aging frailty: a phase II randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2017, 72(11): 1513–1522. DOI: 10.1093/gerona/glx137.