**DOI**:10.3724/cbls.2026102 **CSTR**:32203.14.cbls.2026102
**文章编号**:1004-0374(2026)06-1072-23



陈国兵,教授、博士生导师,暨南大学基础医学与公共卫生学院院长、老年免疫研究所所长、粤港澳老年科学高校联合重点实验室主任,广东省特支计划科技创新领军人才。近年来主持国家自然科学基金重大研究计划重点项目、培育项目、政府间国际合作项目、联合基金重点项目,以及国家重点研发计划、国家广州实验室课题等多项科研课题。近年相关研究成果在*Nat Aging*(2022、2023、2025、2026)、*Nat Med*(2023)、*Theranostics*(2023)、*Neuro Oncol*(2024)、*NPJ Digit Med*(2025)、*Sci China Life Sci*(2023、2024)等杂志发表,获得国家发明专利授权20余项。中国衰老标志物研究联合体(Aging Biomarker Consortium)创始成员、中国老年学和老年医学学会老年病学专委会常委、中国生物物理学会衰老生物学分会委员、中国病理生理学会系统生物学委员会委员暨青年工作组组长、广东省老年医学会副主任委员暨老年基础研究学组组长、广东省免疫学会老年免疫专委会主任委员、广东省生物医学工程学会重症医学分会副主任委员,*Aging Res*主编。

# 免疫衰老机制与干预策略的研究进展

胡钟禹,肖潺潺,许瑜玳,陈国兵*
(暨南大学基础医学与公共卫生学院,广州 510632)

**摘 要**:随着全球人口老龄化趋势加剧,衰老已成为备受关注的重大公共卫生问题。免疫衰老作为衰老进程中的重要环节,尤其受到学术界的广泛关注。本文系统总结了衰老过程中适应性免疫系统(如T细胞、B细胞)与先天性免疫系统(包括NK细胞、单核/巨噬细胞、中性粒细胞)在免疫细胞亚群、表型及功能方面的变化,并探讨了免疫微环境的整体演变特征以及免疫衰老在不同疾病背景下呈现的异质性及双向调控作用,从而全面呈现衰老进程中免疫系统的改变趋势。此外,本文还从干细胞治疗、药物治疗和生活方式干预三个角度,归纳了提升免疫功能的方法。这些研究不仅揭示了免疫衰老的内在机制,也为延缓免疫衰老、促进老年健康及延长健康寿命提供了科学依据和潜在干预策略。

**关键词**:免疫衰老;免疫系统;免疫细胞;免疫微环境;免疫提升
**中图分类号**:R392;R339.38;Q419 **文献标识码**:A

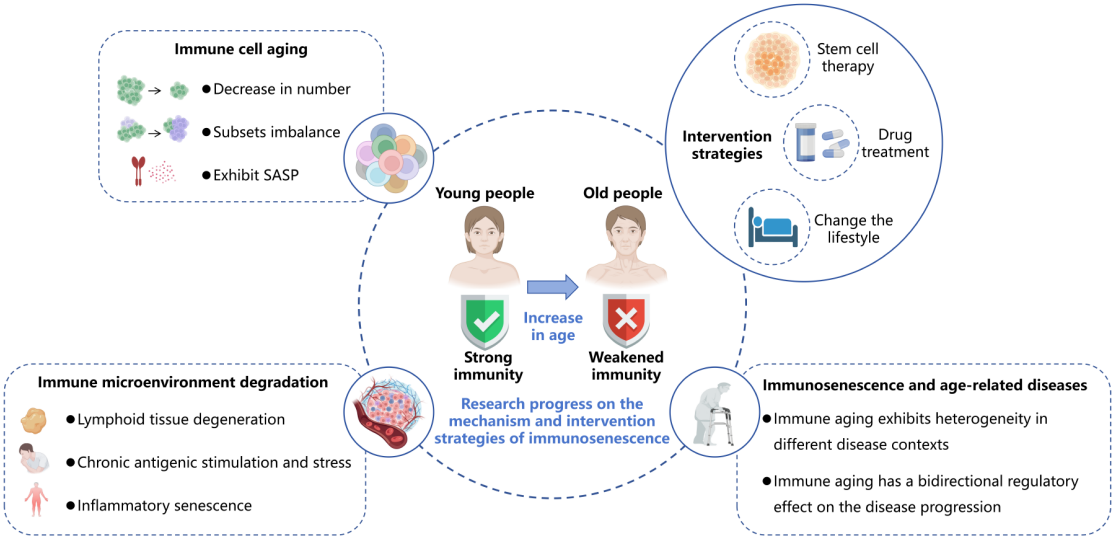
# Research progress on the mechanism and intervention strategies of immunosenescence

HU Zhong-Yu, XIAO Chan-Chan, XU Yu-Dai, CHEN Guo-Bing*
(School of Medicine, Jinan University, Guangzhou 510632, China)

**Abstract:** Combined with the background that the global population aging process continues to accelerate, and the aging speed of China far outpaces the world average, this paper systematically summarizes the latest research progress of immunosenescence, elucidates its regulatory mechanism, association with diseases and intervention strategies, so as to provide theoretical reference and conceptual support for subsequent basic research and clinical intervention. We mainly focuse on immune senescence, elaborating the

**收稿日期**:2025-11-29; **修回日期**:2026-02-03
**基金项目**:国家自然科学交叉学科重大研究计划(92374203);中国博士后科学基金(2025M771473,2025M781367);国家级大学生创新创业训练计划支持项目(202610559053)
***通信作者**:E-mail: guobingchen@jnu.edu.cn

senescence mechanism and characteristics of T cells and B cells in adaptive immunity, and NK cells, monocyte-macrophages, and neutrophils in innate immunity. On this basis, we further analyze the mechanism of the deterioration of immune microenvironment caused by lymphoid tissue degeneration, chronic antigen stimulation, and inflammatory senescence, and the promotion effect of the deterioration of immune microenvironment on immune senescence, and discuss the heterogeneity of immune senescence in different disease backgrounds and the bidirectional regulatory relationship with diseases. Finally, this article summarizes three kinds of immune promotion strategies, including stem cell therapy, drug intervention and lifestyle modification. It is proposed that immunosenescence is a multi-dimensional and systemic physiological and pathological process, and its core feature is the synergistic senescence of innate and adaptive immune cells. The cell autonomous regulatory mechanism and microenvironmental signaling pathways interact to form a vicious circle. Therefore, future research should focus on the elucidation of the programmed regulatory network of immune senescence and the verification of the causal association between age-related diseases, break through the key technologies such as the targeted clearance of aging immune cells and the functional reprogramming of immune cells, and build a quantifiable, dynamic, and repeatable biomarker and comprehensive evaluation system of immune senescence. In order to achieve the core goals of delaying the process of immune senescence, reducing the risk of diseases in the elderly and extending the healthy life span of the elderly, it is necessary to further understand the interactive regulatory mechanism of cross-organ immune network, eventually promote the clinical translation of basic research results to the maintenance of health in the elderly, and develop personalized intervention strategies for immune aging.




**Key words:** immunosenescence; immune system; immune cells; immune microenvironment; immune enhancement

进入21世纪，世界人口老龄化进程明显，老年人口数量和比重均持续稳定增长；其中，中国人口老龄化速度远快于世界平均水平，且呈现持续加快的趋势，成为世界上人口老龄化速度最快的国家之一（如图1）。数据预测显示，中国60岁及以上老年人在全国人口中的构成比将从2010年的12.4%增长到2040年的28%，实现翻倍[1]。中国人口老龄化进程的加速，使老年人健康维护成为当前公共卫生领域与社会发展中的重要课题，也推动学界对人体衰老机制的研究不断深化，其中免疫衰老作为人体衰老的一个重要组成部分逐渐受到广泛关注。当人体处于老年阶段时，免疫功能通常会随年龄增长而下降，这种免疫功能的生理性下降被称为“免疫衰老”，在大多数老年相关疾病中起着至关重要的作用[2]。免疫衰老可通过多种途径增加老年人不良临床后果的发生风险，具体表现为：提升老年人对感染性疾病的易感性，进而导致共感染（如新型冠状病毒与流感病毒共感染）及感染相关危重症发生率升高[3]；增加恶性肿瘤的发病风险；诱发多种慢性疾病等，这不仅会降低老年人的健康水平和生活质量，还可能最终导致其死亡[4]。本文主要对先天性免疫系统、适应性免疫系统及免疫微环境等衰老机制的最新研究进展进行总结，探讨免疫衰老在不同疾病背景下呈现的异质性及双向调控作用，并总结一些免疫提升的方法，为后续免疫衰老的机制研究与临床干预提供理论参考，为开发延缓免疫衰老、改善老年健康的新方案提供思路支撑。

## 1　适应性免疫的衰老机制

适应性免疫主要依赖T细胞和B细胞的协同作

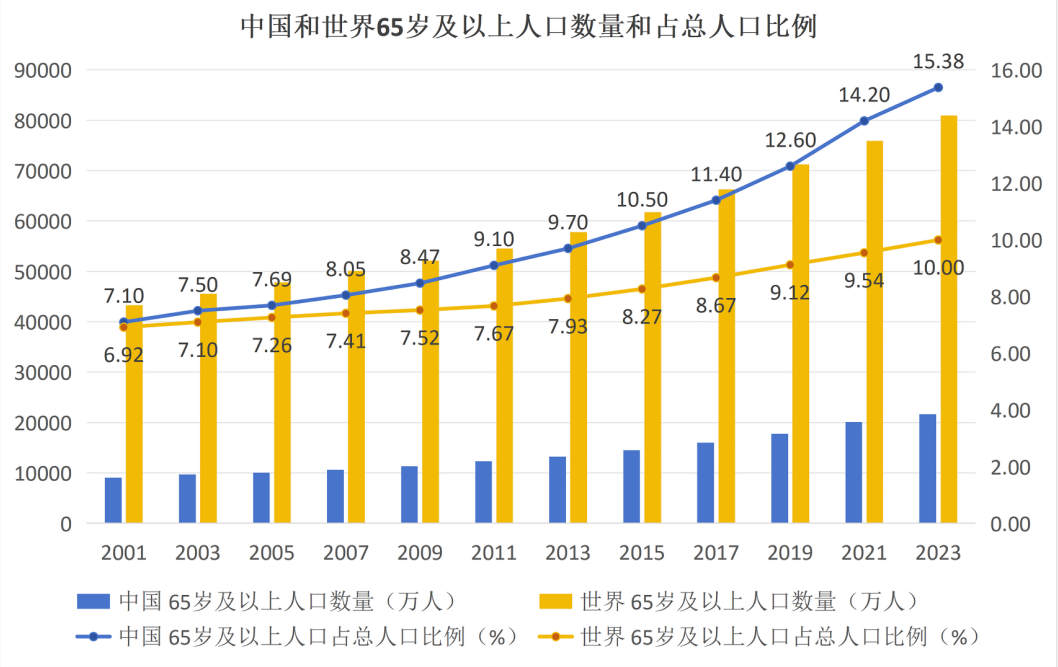



**图1 中国和世界65岁及以上人口数量和占总人口比例**

中国数据来源：国家数据（https://data.stats.gov.cn/easyquery.htm?cn=C01）；世界数据来源：the United Nations，World Population Prospects 2024（https://population.un.org/wpp/downloads?folder=Standard%20Projections&group=Population）。

**Figure 1 Number and proportion of population aged 65 and above in China and the world**

China data sources: National Data (https://data.stats.gov.cn/easyquery.htm?cn=C01); World data sources: the United Nations, World Population Prospects 2024 (https://population.un.org/wpp/downloads?folder=Standard%20Projections&group=Population).

用，发育较晚[5]，可针对特定抗原建立专门的持久防御，是抵御病原体入侵、清除异常细胞并形成长期免疫记忆的核心防线[6]。T细胞通过识别抗原、分泌细胞因子调控免疫应答强度，并直接发挥细胞毒性作用，B细胞则通过分化为浆细胞产生特异性抗体中和病原体，同时形成记忆细胞以应对再次感染。T细胞和B细胞的衰老会使老年人的适应性免疫系统功能下降，是导致免疫功能衰退的核心原因之一[7]。

### 1.1 T细胞的衰老

T细胞衰老受表观遗传、端粒调控、代谢过程、氧化应激、线粒体功能及自噬多途径协同调控：表观遗传层面表现为组蛋白修饰、DNA甲基化模式异常，导致T细胞命运相关基因表达失衡，抑制初始T细胞发育、促进效应性衰老表型形成；端粒调控紊乱是核心诱因，T细胞反复活化引发端粒进行性缩短，端粒酶活性下调及端粒结合蛋白表达异常，加剧端粒功能障碍，触发细胞周期阻滞并诱导衰老相关分泌表型（senescence-associated secretory phenotype，SASP）；代谢过程失衡体现为糖酵解、氧化磷酸化及脂肪酸代谢通路调控异常，T细胞代谢灵活性下降，能量供给与生物合成能力不足，无法支撑正常的增殖、活化及功能执行；氧化应激水平升高使活性氧（reactive oxygen species，ROS）过量累积引发蛋白质、核酸及脂质氧化损伤，破坏细胞内稳态，同时激活p53-p21、p16-Rb等衰老信号通路，推动T细胞衰老进程；线粒体功能障碍与T细胞衰老形成恶性循环，线粒体电子传递链受损、线粒体DNA突变累积，导致ATP生成减少、ROS大量释放，且线粒体动力学失衡、质量控制能力下降，进一步加剧氧化应激与代谢紊乱；自噬过程功能衰退则无法有效清除细胞内受损的细胞器、错误折叠蛋白及氧化产物，造成损伤因子持续累积，同时影响线粒体自噬介导的线粒体质量调控，加重线粒体功能障碍；各途径相互关联、互为因果，共同驱动T细胞增殖能力、活化效率及免疫效应功能进行性衰退，最终形成稳定的衰老表型[8]。T细胞衰老主要体现在T细胞输出减少且功能下降，TCR库多样性下降，记忆/效应T细胞累积以及细胞衰老相关标志物异常表达。

#### 1.1.1 T细胞输出减少，功能下降

随年龄增长，人体T细胞的输出量与功能呈现衰退，核心诱因在于幼稚T细胞数量的减少。幼稚T

细胞数量减少由两大关键因素驱动:其一,胸腺作为T细胞成熟的中枢免疫器官,会随年龄增长发生进行性退化,导致胸腺的T细胞输出能力显著下降,无法持续补充外周幼稚T细胞池;其二,长期暴露于外界抗原(如病原体、自身抗原)会导致组蛋白修饰、DNA甲基化模式异常和代谢过程失衡,持续刺激外周幼稚T细胞活化、分化,促进效应性衰老表型形成,记忆T细胞不断积累,进而稀释幼稚T细胞在整个T细胞群体中的比例[8]。

在儿童时期,外周幼稚T细胞的数量平衡依赖于胸腺的持续输出与记忆T细胞的自主分裂,两者形成互补;但随着年龄增长,胸腺退化进入不可逆阶段,其输出功能几近丧失,此时外周幼稚T细胞的补充几乎完全依靠外周记忆T细胞的分裂增殖[9]。然而,老年人外周记忆T细胞的分裂能力有限且易受衰老影响,难以代偿胸腺功能的缺失,通过稳态增殖实现的幼稚T细胞自我更新功能往往无法正常运作,最终导致幼稚T细胞数量随增龄显著减少[10]。

#### 1.1.2 TCR库的多样性下降

T细胞受体(T cell receptor,TCR)是T细胞表面介导免疫识别的核心分子。其高效识别能力依赖于其结构多样性,而这种多样性的产生,源于T细胞发育过程中的基因重组机制[11],理论上可有$10^{14}$至$10^{19}$种不同的TCR序列[12]。TCR库的多样性水平直接决定了免疫系统识别和应对自然界中各种病原体及异常细胞(如肿瘤细胞)的能力[13]。TCR信号转导对T细胞活化和免疫应答至关重要[14]。因此,TCR库的多样性是机体免疫防御功能健全的核心保障,一旦因衰老、疾病等因素导致多样性下降,将显著削弱机体的抗感染和抗肿瘤能力。

在免疫学研究中,单细胞免疫库测序可获得TCR全长配对序列信息,实现克隆型与细胞来源的一一对应,而批量TCR测序仅能分析TCRα/β链序列;TCR多样性分析包含算法和指标,包括基于序列相似性、通过V基因使用偏好与CDR3长度等特征实现特异性群体识别的GLIPH算法和通过构建新型距离度量完成TCR序列聚类与可视化的TCR-dist算法,以及希尔数、Renyi熵、香农熵与基尼-辛普森指数等多样性指标,用于定量评估TCR库的复杂程度;这些方法为解析免疫应答规律、研发免疫相关疾病诊疗策略提供了重要支撑[8]。

另有研究将单细胞RNA测序、免疫受体谱系测序与质谱流式技术相结合,对涵盖0岁至90岁以上共13个年龄组的人类外周血样本进行系统分析,精准区分机体中免疫细胞的衰老亚群、功能正常亚群与过渡态亚群,明确中性粒细胞、T细胞、B细胞、巨噬细胞、树突状细胞等不同谱系细胞的衰老表型差异,构建了人类外周免疫细胞从出生到衰老的完整动态发育轨迹;研究发现,T细胞较其他免疫细胞呈现更显著的衰老表型,其亚群功能在整个生命周期中衰退最为突出,且该衰老特征与幼稚T细胞TCR多样性的增龄性降低密切相关[15]。而TCR多样性的增龄性降低与幼稚T细胞数量的减少存在密切关联:幼稚T细胞数量的减少使T细胞输出量减少,从而导致T细胞库多样性减少,进而导致TCR库多样性减少[8]。同时研究发现,TCRβ链的多样性在$CD4^+$ T细胞和$CD8^+$ T细胞中均显著下降,TCRα链的表达量则基本维持稳定,而这些多样性衰减主要发生在幼稚T细胞群体中,记忆T细胞的变化幅度相对较小,表明幼稚T细胞TCR多样性衰减是年龄相关TCR库多样性减少的核心原因[16,17]。通过对TCRβ链互补决定区3(complementarity determining region 3,CDR3)的深入分析发现,CDR3的长度、非模板依赖核苷酸(non-template-directed nucleotide,NDN)的插入数量以及非模板添加的N核苷酸数量,均呈现随年龄增长而减少的趋势,促使TCRβ链多样性下降,这也意味着TCR多样性的下降[18]。老年个体TCR库多样性的降低,意味着机体难以生成针对新抗原的高特异性、高亲和力TCR,直接削弱了对初次接触抗原,如新型病原体、肿瘤或疫苗接种等的免疫应答能力[19,20]。这种T细胞输出量减少与TCR库多样性下降的协同作用,可能导致免疫反应的强度和精准度显著下降,对免疫功能影响极大,成为老年人抗感染、抗肿瘤能力弱化的重要基础。

#### 1.1.3 记忆/效应T细胞的变化

研究显示,在成年人群(25~88岁)中,$CD8^+$ T细胞随年龄增长的数量下降较$CD4^+$ T细胞更为显著;而基于单细胞RNA测序与质谱流式的整合分析进一步揭示,$CD4^+$与$CD8^+$ T细胞的衰老轨迹自出生起即呈现分化特征:在生命早期发育阶段,初始$CD4^+$ T细胞的衰减速率快于初始$CD8^+$ T细胞;而在生命晚期,初始$CD8^+$ T细胞在频率及TCR多样性上的丢失程度均显著高于初始$CD4^+$ T细胞[15]。这与组蛋白修饰、DNA甲基化模式异常导致的T细胞命运相

关基因表达失衡相关。

$CD4^+$ T细胞作为效应细胞，包含Th1、Th2、Th17、Th9和Tfh等多种亚群，而Treg和Tfr则发挥调控作用[8]。研究发现，巨细胞病毒(cytomegalovirus，CMV)感染可驱动幼稚T细胞向记忆性T细胞定向转化[21]。这一免疫重塑过程会导致$CD4^+$和$CD8^+$ T细胞数量异常增加，同时伴随多种细胞因子(如TNF-α、IL-4、IL-5、IFN-γ)及细胞毒性分子(穿孔素、颗粒酶等)过量分泌，影响免疫应答的平衡[6]。

此外，Treg与Th也呈现年龄相关的表型改变。在衰老过程中，Treg和Th的数量均上升[22]，这不仅进一步削弱了机体对新抗原的适应性免疫应答，还导致记忆性免疫反应的特性发生改变[23]。在老年人的$CD4^+$ T细胞亚群中，记忆Treg细胞比例显著升高，使老年人接种疫苗后的体液免疫应答能力下降[6]。另外，$CD4^+$和$CD8^+$ T细胞表面CD28分子的表达呈增龄性减少甚至完全缺失，而CD28表达的减少破坏了Th1和Th2细胞之间的平衡，从而损害了T细胞介导的免疫功能[8]，这一现象已成为免疫衰老重要特征之一[22]。

#### 1.1.4 细胞衰老相关标志物的异常表达

T细胞衰老最具特点的改变是CD27、CD28等参与T细胞活化的关键共刺激分子表达缺失，同时高表达如杀伤细胞凝集素样受体亚家族G1(killer cell lectin-like receptor subfamily G member 1，KLRG1)和CD57等衰老相关标志物[24,25]。受体自然杀伤细胞家族2成员D(natural killer group 2 member D，NKG2D)在$CD4^+$ T淋巴细胞中的表达是免疫系统衰老重要标志之一[26]。

其次，T细胞反复活化引发端粒进行性缩短、端粒酶活性下调及端粒结合蛋白表达异常，加剧端粒功能障碍，触发细胞周期阻滞并诱导SASP；在受到抗原或其他刺激时，T细胞分泌的促炎细胞因子(如TNF-α、IL-6等)水平显著升高并引起T细胞高度分化，这种过度的促炎因子释放和高度分化不仅无法有效增强免疫应答，反而可能加剧局部组织损伤，参与慢性低度炎症的形成，进一步扰动整体免疫平衡[27]。

表1对T细胞衰老相关标志物的变化进行了总结。

**表1 T细胞衰老相关标志物的变化**

**Table 1 Changes in T cell aging-related markers**

| | 免疫参数 | 随衰老表达变化 | 参考文献 |
|---|---|---|---|
| T细胞亚群 | 幼稚T细胞 | 减少 | [28] |
| | 记忆性T细胞 | 增加 | [29] |
| 表面标志物 | CD45RA | 减少 | [30] |
| | CD45RO | 增加 | [31] |
| | CD27 | 减少 | [30] |
| | CD28 | 减少 | [30] |
| | CD57 | 增加 | [30] |
| | KLRG1 | 增加 | [31] |
| | NKG2D | 增加 | [30] |
| | PD1 | 增加 | [30] |
| | TIM3 | 增加 | [22] |
| | CCR7 | 减少 | [30] |
| 功能性标志物 | IL-2 | 减少 | [31] |
| | IFN-γ | 增加 | [22] |
| | TNF-α | 增加 | [22] |
| | 穿孔素 | 增加 | [22] |
| | 颗粒酶B | 增加 | [22] |
| 分子标志物 | p16 | 增加 | [31] |
| | p21 | 增加 | [31] |
| | hTERC | 减少 | [31] |
| | 端粒长度 | 缩短 | [31] |
| | T-bet | 增加 | [31] |
| | ZEB2 | 增加 | [31] |

注：KLRG1，杀伤细胞凝集素样受体亚家族G1；NKG2D，自然杀伤细胞家族2成员D；PD1，程序性细胞死亡受体1；TIM3，T细胞免疫球蛋白黏蛋白3；IL-2，白细胞介素2；IFN-γ，干扰素γ；TNF-α，肿瘤坏死因子α；hTERC，人端粒酶RNA成分；T-bet，T-box基因家族转录因子；ZEB2，锌指E-Box结合同源盒蛋白2。

Note: KLRG1, killer cell lectin-like receptor subfamily G member 1; NKG2D, natural killer group 2 member D; PD1, programmed death-1; TIM3, T-cell immunoglobulin and mucin-domain containing molecule 3; IL-2, interleukin-2; IFN-γ, interferon-gamma; TNF-α, tumor necrosis factor-alpha; hTERC, human telomerase gene; T-bet, T-box transcription factor; ZEB2, zinc finger E-box binding homeobox 2.

### 1.2 B细胞的衰老

B细胞是由多能造血干细胞产生的抗原呈递细胞(antigen-presenting cell，APC)。在骨髓中，造血干细胞(hematopoietic stem cell，HSC)分化为B淋巴细胞祖细胞，后者进一步分化为祖细胞B细胞(pro-B细胞)、前体B细胞(pre-B细胞)和未成熟B细胞，随后未成熟的B细胞迁移到脾脏中，经历独特的激活形成成熟的B细胞[32]。

B细胞衰老核心机制为骨髓造血干细胞表观遗传失调致髓系分化偏倚，E2A/E47、RAG酶等关键基因表达下调，叠加骨髓微环境紊乱与转录后调控异常，引发B细胞骨髓生成能力减弱和B1/B2生成途径比例重构；骨髓输出减少进一步导致外周B细胞稳

态失衡,表现为成熟细胞更新减慢、寿命延长,克隆间竞争与BCR选择严格性发生改变,造成B1和边缘区B细胞亚群比例失衡,促进自身反应性细胞累积,最终引发BCR库克隆型扭曲和多样性降低;此外,增龄会导致T细胞辅助功能下降、滤泡树突状细胞抗原处理能力受损,同时B细胞内E47、AID表达减少,引发类别转换重组与体细胞超突变缺陷,阻滞生发中心形成,显著降低体液免疫应答效能;上述B细胞衰老相关的系列异常,均与B细胞生成、存活及激活相关关键基因产物表达改变密切相关,并受细胞内在调控与微环境、稳态过程的协同调控[33]。B细胞内在衰老直接造成体液免疫应答衰退,新抗原特异性应答缺失且疫苗保护效力降低,同时通过旁分泌作用诱导树突状细胞、巨噬细胞及T细胞功能协同受损[34]。B细胞衰老的主要表现是亚群比例失衡,尤其是年龄相关B细胞(age-associated B cell,ABC)的累积。

#### 1.2.1 B细胞亚群比例失调

研究发现,在老年人的骨髓中,pre-B生成能力显著衰退,这一现象的发生可能与骨髓微环境的增龄性改变密切相关。这种微环境的老化主要体现在两个方面:一是维持pre-B存活的关键细胞因子(如IL-7)水平下降,削弱了对pre-B发育的支持作用;二是HSC的分化倾向发生偏移,其更倾向于分化为髓系细胞而非淋巴细胞[32],这主要是骨髓造血干细胞表观遗传失调造成的。pre-B生成能力衰退导致B细胞输出不足,无法有效补充外周B细胞群,使B细胞的百分比和数量随着年龄的增长而显著减少[35],并使B细胞亚群发生年龄相关性变化[22]。使用抗CD19、CD27和IgD抗体,可以鉴定四个主要B细胞亚群:幼稚($IgD^+CD27^-$)B细胞、IgM($IgD^+CD27^+$)记忆B细胞、转换记忆($IgD^-CD27^+$)B细胞和双阴性(DN)记忆($IgD^-CD27^-$)B细胞[35]。衰老导致转换记忆B细胞的百分比显著降低,IgM记忆B细胞没有变化,幼稚和DN B细胞的百分比显著增加[36];也有报告认为,老年人的IgM记忆B细胞减少[37]。其中,DN B细胞也称年龄相关B细胞(ABC),其在老年机体中累积被认为是造成免疫衰老和慢性炎症的主要原因[38]。

#### 1.2.2 ABC的累积对免疫衰老和慢性炎症的影响

ABCs作为一类独特且具有持久存在特性的B细胞亚群,其起源与初始滤泡B细胞及部分潜在的免疫前B细胞亚群相关,包括边缘区B细胞、B1细胞以及过渡性B细胞均可能参与其生成过程[38]。ABCs往往与Th1免疫应答相关,这类细胞的分化需在IFN-γ与IL-21的环境中,同时接受Toll样受体9(Toll-like receptor 9,TLR9)或Toll样受体7(Toll-like receptor 7,TLR7)的信号刺激;与之形成鲜明对比的是,Th2细胞因子(例如IL-4)会对ABC的分化起到抑制作用[38]。

早期的研究结果显示,在TLR9或TLR7的激活作用下,ABC往往会产生IL-6和IFN-γ,导致全身性炎症相关细胞因子水平升高[39,40],并通过分泌TNF-α产生双重影响:一方面能直接诱导pre-B凋亡,使B细胞生成减少[41];另一方面还会通过改变骨髓微环境引发全身性炎症反应,进而间接阻碍B细胞早期的发育进程[42]。不仅如此,ABCs在初级B细胞池中还以消耗滤泡B细胞亚群为代价维持自身的稳态空间,即随着ABC数量的增多,滤泡B细胞的数量会相应减少[38]。另外,ABC作为抗原呈递细胞,不仅能表达高水平的主要组织相容性复合体Ⅱ(major histocompatibility complex Ⅱ,MHC Ⅱ)分子,而且在体外作为呈递细胞时,还能够促使初始T细胞向Th17亚型分化,弱化T细胞免疫功能[39,40]。ABCs在炎症反应和细胞因子产生方面所具有的内在倾向,以及在同源相互作用过程中能将T细胞极化为炎症效应子亚群的能力,充分表明它们是与衰老相关的增强型基础炎症状态的参与者[38]。

## 2 先天性免疫的衰老机制

先天性免疫(又称固有免疫)是机体抵御病原体的第一道防线,主要由NK细胞、单核与巨噬细胞以及中性粒细胞发挥免疫功能。先天性免疫衰老会导致老年人对病原体的抵抗力显著下降、抗肿瘤能力减弱,同时伴随年龄相关慢性炎症疾病高发。

### 2.1 NK细胞的衰老

NK细胞是大颗粒先天免疫细胞,属于第1组先天淋巴细胞(group 1 innate lymphoid cell,ILC1)家族;作为免疫系统第一反应者,NK细胞在快速消除感染病毒或其他细胞内病原体的细胞以及癌前细胞并监视衰老细胞免疫中发挥至关重要的作用[43]。NK细胞通过NK细胞毒性(NK cell cytotoxicity,NKCC)和分泌细胞因子来消除靶细胞[44],并将额外的免疫细胞募集到感染或炎症部位[45]。人NK细胞群可以根据表面标志物CD56和CD16的表达进行

细分，其中CD56$^{dim}$ NK细胞主要通过细胞毒性发挥杀伤功能，CD56$^{bright}$ NK细胞主要负责分泌细胞因子，如IFN-γ和TNF-α[46]。

NK细胞衰老的核心机制为增龄引发的细胞表型、功能、调控及微环境的多维度异常：在细胞层面，表现为循环NK细胞数量增加但亚群失衡，CD56$^{bright}$亚群减少、CD56$^{dim}$终末分化亚群扩增且亚群分布具组织特异性，同时伴随激活性受体下调、抑制性受体表达异常，细胞毒性因子释放和IP3-$Ca^{2+}$信号转导受损，导致细胞毒性与IFN-γ等功能性细胞因子分泌能力显著下降，端粒缩短、表观遗传修饰发生改变，进一步加剧细胞功能衰退；在调控层面，受神经内分泌信号紊乱影响，糖皮质激素升高等因素直接抑制NK细胞效应功能；在微环境层面，则因衰老系统性慢性炎症、IL-2/IL-15等关键细胞因子减少，与NK细胞衰老形成互作异常的正反馈，且微量营养素缺乏、压力、睡眠障碍等次级衰老因素会进一步放大上述功能缺陷[43]。NK细胞内在功能衰退直接导致先天免疫监视与抗感染应答能力下降，同时细胞因子分泌紊乱、抗原提呈辅助功能受损引发先天-适应性免疫协同衰老，加剧免疫网络失衡；而系统性衰老微环境、神经内分泌异常及次级衰老因素的外部调控，会反向驱动NK细胞表型与功能的进一步衰老，最终导致机体免疫防御、监视功能全面下降，成为老年个体感染易感性升高、肿瘤发病风险增加及衰老相关疾病发生的重要免疫学驱动因素[43]。NK细胞衰老主要体现在亚群比例变化、细胞因子产生和分泌下降以及细胞毒性降低。

#### 2.1.1 NK细胞亚群比例变化

目前大多数学者认为，随着年龄的增长，虽然NK细胞总量增加，但NK细胞亚群比例会发生改变[43]。以分泌细胞因子为主的CD56$^{bright}$ NK细胞比例随年龄增长逐渐下降，影响其他免疫细胞的信号转导和募集；以杀伤功能为主的CD56$^{dim}$ NK细胞比例随年龄增长不断上升并开始表达CD57，对IL-2等细胞因子的增殖反应性降低[47]，并且CD56$^{dim}$ NK细胞数量的增加并不会增强NK细胞整体的细胞毒性作用，这或许是因为NK细胞在单细胞水平上存在细胞毒性受损[48]。

#### 2.1.2 细胞因子产生和分泌下降

细胞因子如IL-2、IL-12、IFN-γ、IFN-α等可以增强NK细胞的杀伤能力[22]。其中IL-2主要是T细胞分泌的细胞因子，促进T细胞和NK细胞的增殖，还能增强NKCC和NK细胞因子（如IFN-γ、TNF-α）分泌，是适应性免疫反应和NK细胞之间的主要桥梁[49]；而IFN-γ和TNF-α等细胞因子的释放可激活NK细胞，有助于协调更广泛的免疫反应，包括在癌症、感染或细胞衰老部位募集巨噬细胞和中性粒细胞[43]。然而随着年龄增长，IL-2的分泌逐渐减少[50]，这可能是NK细胞因子分泌下降的一个重要原因。但是研究发现，经IL-2治疗后，来自老年供体的NK细胞中IFN-γ和TNF-α的产生会上调，但程度依然低于年轻供体，即尽管IL-2刺激了老年受试者的NK细胞，但其细胞因子的产生相较于年轻机体依旧减少[51,52]；这种细胞因子或趋化因子产生的减少可能归因于与年龄相关的从CD56$^{bright}$ NK细胞到CD56$^{dim}$ NK细胞的转变，因为前者负责产生这些介质。

#### 2.1.3 细胞毒性降低

NKCC随年龄增长而下降的趋势已得到充分证实，这使得传染病发病率增加[53]，也与多种衰老非传染性疾病的发生有关[54]。例如，成人癌症发病率和死亡率随着年龄的增长而逐渐上升，而NKCC随着年龄的增长而下降在其中发挥重要作用[55]。有研究报告指出，KLRG1通过激活腺苷单磷酸（adenosine monophosphate，AMP）激活的蛋白激酶来抑制NKCC[56]。同时研究发现，无论年龄大小，KLRG1表达在分化程度更高的CD56$^{dim}$ NK细胞亚群中占主导地位[56]。而随着年龄的增长，CD56$^{bright}$ NK细胞比例逐渐下降，CD56$^{dim}$ NK细胞比例不断上升，这意味着与年轻供体相比，老年NK细胞中KLRG1的表达水平更高，这或许是NKCC随年龄增长而下降的一个原因。还有学者指出，表达激活受体NK细胞蛋白30（natural killer cell protein 30，NKp30）或NK细胞蛋白46（natural killer cell protein 46，NKp46）的NK细胞百分比随年龄增长而下降[57]，而表达抑制性杀伤细胞免疫球蛋白样受体（killer cell immunoglobulin-like receptor，KIR）的NK细胞百分比随着年龄的增长而增加[58]。这些结果表明，随着年龄的增长，NK细胞从靶细胞接收促激活信号的能力发生了变化，总体上转向更具抑制性的表型，导致NKCC下降。

### 2.2 单核细胞与巨噬细胞的衰老

单核细胞是巨噬细胞和树突状细胞的前体细

胞,本身被认为是已建立的免疫效应细胞,可以分泌促炎细胞因子、参与抗原呈递,还可以通过细胞增殖以及抗炎细胞因子和脂质介质的产生来促进炎症的消退[59]。巨噬细胞是以吞噬作用而闻名的组织驻留细胞,表达广泛的模式识别受体(pattern recognition receptor,PRR),例如TLR,当被触发时可引发炎症信号级联反应[60]。

单核细胞与巨噬细胞衰老的机制为:髓系分化偏倚、脾外造血增强导致单核细胞数量增多;经典型单核细胞减少,中间型、非经典型及$CD56^+$单核细胞亚群扩增,且亚群分布具有组织特异性;端粒缩短、表观遗传修饰异常及ROS累积,引发核因子κB(nuclear factor kappa-B,NF-κB)等促炎通路持续激活;细胞因子分泌紊乱,TLR4介导的促炎因子分泌增强而抗炎因子调控失衡,吞噬及胞葬功能受损,呼吸爆发异常,静息态ROS累积而活化态ROS生成不足,同时代谢重编程、糖酵解增强,氧化磷酸化及脂肪酸氧化受损,烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide,NAD)合成通路紊乱,进一步加剧促炎表型极化[61]。细胞内在衰老导致先天免疫功能失衡、慢性炎症加剧,阻碍适应性免疫激活,引发先天-适应性免疫协同衰老;而衰老微环境的慢性炎症、关键细胞因子如TNF-α和IL-6分泌紊乱及神经内分泌调控异常,与单核细胞-巨噬细胞衰老形成正反馈,微量营养素缺乏、压力、睡眠障碍等次级衰老因素进一步放大功能缺陷,导致机体免疫衰退,加速老年及自身免疫性疾病发生发展[61]。单核细胞与巨噬细胞衰老主要体现在细胞因子分泌失调和吞噬清除功能下降。

#### 2.2.1 细胞因子分泌失调

衰老巨噬细胞的促炎表型并非单一通路异常,而是多层面调控网络协同失衡的结果。研究表明,相较于年轻巨噬细胞,老年巨噬细胞在受TLR刺激时,会分泌更多IL-6、TNF-α等促炎细胞因子[62,63]。这可能是因为随着年龄增长,机体持续遭遇各类应激,老化组织中的巨噬细胞会逐渐向促炎表型转变,这一过程会引发线粒体代谢功能异常,促使ROS生成增多,还会激活NF-κB和核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3,NLRP3)炎症小体并促进IL-1β释放[64];当IL-1β出现过度激活或表达失调时,便可能成为多种疾病发生发展的推动因素。同时现有研究证明,NAD的合成能力会随年龄增长而下降,这种情况在免疫反应过程中也会出现,会影响巨噬细胞的效应性应答,导致Sirtuins家族去乙酰化酶活性降低,线粒体氧化磷酸化受损、糖酵解代偿性增强,代谢重编程与促炎表型极化相互耦联,形成代谢–炎症轴的持续激活,进而增强其促炎功能[65]。另有研究发现,自噬基因Atg5和Lc3的高甲基化会导致自噬流受阻以及损伤蛋白与细胞器清除障碍,进一步加剧线粒体功能异常与炎症小体活化,使IL-1β表达增加,因此有观点认为自噬缺陷或许是衰老的标志之一[66]。还有研究表明,老年小鼠巨噬细胞在IFN-γ刺激下表现出信号转导及转录激活蛋白(signal transducer and activator of transcription,STAT)1-α磷酸化降低,并且衰老巨噬细胞中依赖IFN-γ的超氧阴离子生成也被显著抑制[6]。同时,炎症还会促进功能异常的交替激活(M2样)巨噬细胞积聚,这类异常细胞会维持促炎作用,且会表达衰老标志物[6]。上述多维度异常相互驱动、级联放大,最终导致先天免疫监视、清除与调控功能全面紊乱,是免疫衰老、炎性衰老及年龄相关疾病发生发展的重要细胞学机制。

对老年小鼠的研究显示,其肠道通透性显著增加,使脂多糖(lipopolysaccharides,LPS)渗漏至循环系统中;而LPS与循环单核细胞表面的TLR4结合后,会激活单核细胞,使其产生包括TNF-α在内的炎症细胞因子[62];这说明老年人肠道屏障功能的减弱或许也是造成免疫衰老和慢性炎症的重要因素之一。还有研究发现,老年人单核细胞中衔接蛋白肿瘤坏死因子受体相关因子3(tumor necrosis factor receptor-associated factor 3,TRAF3)与IFN调节转录因子8(interferon regulatory factor 8,IRF8)的丰度降低,导致视黄酸诱导基因蛋白I(retinoic acid-inducible gene I,RIG-I)的原发性和继发性信号转导受损,进而使I型干扰素的产生减少;同时该信号失衡与端粒缩短、ROS累积引发的促炎通路持续激活相互耦联,形成衰老相关炎症的正反馈放大环路[67]。由于I型干扰素是清除感染所必需的,因此这一变化被认为是老年人更易发生呼吸道感染的原因之一[67]。

#### 2.2.2 吞噬清除功能下降

随着年龄的增长,巨噬细胞的吞噬功能逐渐衰退,这一现象与多种免疫细胞的自噬功能,包括巨自

噬、微自噬和伴侣介导的自噬随年龄增长而全面下降以及巨噬细胞所在的组织环境密切相关[47,60]。老年人的单核细胞不仅吞噬功能受损,在受到TLR4刺激时还会出现端粒缩短的情况,同时细胞内TNF-α水平也会显著升高[6]。从老年人身上获取的单核吞噬细胞会被招募至组织损伤部位,但无法像年轻单核吞噬细胞那样有效缓解炎症:因为与年轻单核细胞相比,其T细胞免疫球蛋白黏蛋白受体4(T-cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein 4,TIM-4)的表达量更低,导致其无法正常吞噬凋亡的中性粒细胞[60]。这一过程会使得损伤部位的炎症持续存在,愈合时间延长,是炎症相关疾病发病的一个重要因素。

### 2.3 中性粒细胞的衰老

中性粒细胞是机体固有免疫细胞,在急性炎症中发挥至关重要的作用,参与先天性和适应性免疫反应的激活和调节;此外,作为机体免疫防御的第一道防线,中性粒细胞在感染、慢性炎症、自身免疫性疾病、癌症等免疫相关性疾病中发挥极其重要的作用[68]。

中性粒细胞衰老的核心机制为衰老引发的慢性低度炎症通过ROS介导端粒功能障碍,诱导中性粒细胞发生表观遗传改变,进而导致凋亡增加、吞噬与杀伤能力下降、黏附趋化功能异常、中性粒细胞诱捕网(neutrophil extracellular traps,NETs)释放失衡及TLR功能紊乱等代谢与功能异常,磷脂酰肌醇3-激酶(phosphoinositide 3-kinase,PI3K)等信号通路失调、自噬受损及抗/促凋亡失衡参与该调控过程;中性粒细胞免疫衰老破坏固有免疫稳态、干扰适应性免疫调节,削弱机体免疫防御与免疫监视能力,同时通过异常释放ROS、NETs及炎症介质加剧氧化应激与慢性炎症,进而诱发或加重心血管疾病、肿瘤、糖尿病、感染性疾病、神经退行性疾病等多种老年病[68]。中性粒细胞衰老主要体现在细胞凋亡增加和细胞功能失常。

#### 2.3.1 细胞凋亡增加

中性粒细胞是一类生命周期极短的细胞,通常存活时间不足一天,即便在无外界刺激的情况下也会在短时间内快速凋亡,而其寿命长短会受到细菌产物或细胞因子的调控。当Fas/Fas配体通路或caspase-3、caspase-8介导的线粒体凋亡通路被激活时,会促进中性粒细胞凋亡;而中性粒细胞的免疫衰老可激活上述通路,导致细胞整体功能随之下降[68]。

粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor,GM-CSF)是一种已被广泛研究的中性粒细胞功能调节剂,可延长中性粒细胞寿命[68]。有研究表明,当机体处于健康状态时,老年人的中性粒细胞在数量上与成年人并无显著差异;但在严重感染时,老年人的中性粒细胞对GM-CSF的反应会变得迟钝[69],导致中性粒细胞凋亡增多、数量减少,减弱先天免疫功能,这一现象被认为与非受体酪氨酸蛋白激酶的磷酸化有关[68]。

在巨噬细胞、树突状细胞清除凋亡中性粒细胞后,IL-23表达下调诱导的粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor,G-CSF)表达下调,减少新中性粒细胞的生成[70]。在健康状态下,免疫衰老的中性粒细胞在数量上与成年人无显著差异;然而在严重感染时,则表现为对GM-CSF反应迟钝,中性粒细胞数量减少,这被认为与非受体酪氨酸蛋白激酶磷酸化异常有关[68]。中性粒细胞自身衰老、衰老机体整体微环境改变导致的衰老个体抗氧化系统受损会导致老年人中性粒细胞凋亡增加[68]。但同时,老年个体B细胞功能障碍可导致B细胞难以通过$\beta_2$整合素与中性粒细胞相互作用从而启动其凋亡程序[71],并且衰老还会导致中性粒细胞募集失调从而响应异常趋化因子信号转导和炎症反应[72],致使中性粒细胞在炎症部位大量积累;而中性粒细胞异常蓄积引发的慢性炎症,又可能反作用于B细胞、T细胞等适应性免疫细胞,抑制其增殖与功能,形成适应性免疫功能下降-中性粒细胞凋亡异常-慢性炎症加剧-机体免疫衰老的恶性循环,使病情恶化。虽然B细胞功能障碍会使得中性粒细胞凋亡减少,但在整体上老年机体依然呈现中性粒细胞凋亡增多,这说明中性粒细胞免疫衰老调控并非仅单一细胞参与,而是依赖免疫网络中不同个体相互协同、相互拮抗的共同作用结果。

#### 2.3.2 细胞功能失常

免疫衰老导致中性粒细胞发生吞噬、趋化、NETs释放和TLR1负向调节等多方面功能失常,使得中性粒细胞抵御炎症和感染的能力下降,进而诱发或加重心血管疾病、肿瘤、糖尿病、感染性疾病、神经退行性疾病等多种老年病[68]。

在吞噬功能方面,参与吞噬功能的肌动蛋白、微

管蛋白、肌球蛋白的数量以及特征性Fc受体(CD16)的表达随细胞衰老而降低,显著削弱中性粒细胞吞噬能力[68]。

趋化功能也随衰老而明显下降。老年机体中甘油二酯与三磷酸肌醇合成不足,导致内源性趋化肽(N-formyl-Met-Leu-Phe,fMLP)介导的中性粒细胞趋化过程出现异常[73];且与年轻人相比,老年人中性粒细胞中趋化蛋白呈显著高表达,或许也是趋化异常的原因之一[68]。另有研究显示,免疫衰老的中性粒细胞迁移效率明显降低与PI3K信号通路激活密切相关,主要受到PI3Kγ和PI3Kδ上调的影响[74]。此外,衰老的中性粒细胞与内皮细胞的黏附程度显著升高[75],使中性粒细胞流动困难,这可能与CD11b表达上调有关[76]。

NETs通过DNA骨架的网状结构物理捕获细菌、真菌、病毒等病原体,限制病原体扩散;同时,结合的弹性蛋白酶、髓过氧化物酶等抗菌蛋白可直接降解病原体细胞壁、灭活病毒,实现胞外杀菌,弥补吞噬功能的不足,尤其对吞噬作用难以清除的胞外致病菌、生物膜具有高效清除效果[77]。NETs释放异常会导致中性粒细胞吞噬清除功能异常。有研究发现,ROS是LPS、IL-8诱导经典NETs的核心介质,而LPS或IL-8诱导的NETs呈现出年龄相关性减少,TLR2配体参与的ROS依赖性NETs生成也随年龄增长发生异常,因此NETs释放异常的主要原因可能是老年机体中性粒细胞激活后释放ROS的能力发生了改变[68]。衰老人群Atg5缺陷及其介导的自噬受损也被认为是导致NETs释放减少的原因之一[78]。

TLR1的负向调节可能在衰老中性粒细胞功能改变中发挥重要作用。在老年个体的中性粒细胞中,经TLR1刺激后,整联蛋白CD11b和CD18表达减少,IL-8及p38磷酸激酶水平下降[79],导致中性粒细胞黏附与跨内皮迁移能力显著下降,趋化与定向迁移功能受损,炎症信号转导与活化应答减弱,吞噬、杀伤等效应功能下调,以及NETs形成与免疫监视功能受抑。

## 3 免疫微环境恶化

免疫微环境恶化是指特定组织或器官局部的免疫细胞、免疫分子及细胞外基质构成的动态平衡被打破,导致免疫功能紊乱、抗炎与促炎失衡、免疫监视功能下降,最终导致组织损伤、患病或原有疾病发展的病理状态,是多种疾病,如肿瘤、慢性炎症性疾病、衰老相关疾病发生和发展的关键条件。

空间免疫微环境研究技术以保留组织原位空间信息为核心,突破传统单细胞测序解离后丢失位置信息、bulk测序掩盖组织异质性的局限,实现免疫细胞空间分布、细胞间互作、微环境信号及衰老重塑规律的原位、多维度、高分辨率解析,已成为免疫衰老研究的前沿技术手段[80-82]。

### 3.1 淋巴组织退化

#### 3.1.1 胸腺

胸腺在免疫系统中发挥关键作用,包括T细胞发育、免疫耐受和免疫调节,对维持正常免疫功能和预防自身免疫性疾病至关重要。随着年龄增长,胸腺不断退化,表现为胸腺组织逐渐萎缩,血管周围间隙增大,脂肪组织积聚增生[8]。同时,胸腺组织结构发生变化,皮质与髓质的分布比例发生改变,95%的胸腺细胞被消除[83]。胸腺退化会导致胸腺初始T细胞输出减少及外周初始T细胞数量下降,记忆T细胞代偿性增加,TCR多样性降低,破坏负向选择导致自身反应性T细胞增加和发生自身免疫性疾病的风险升高,从而导致抵抗外源性病原体的能力下降[8]。

#### 3.1.2 脾脏

脾脏作为人体最大的淋巴器官,承担着血液储存、造血、清除衰老红细胞及免疫应答等关键功能。随着年龄增长,脾脏纤维区域不断扩张,红髓与白髓的界限变得模糊,边缘区失去了原有的连续性,边缘区巨噬细胞数量随之增多[8]。另外,红髓中与衰老相关的β-半乳糖苷酶(senescence-associated β-galactosidase,SA-β-gal)阳性细胞更早、更密地聚集,白髓中的这类细胞则从最初的少量分布在中心区域,逐步扩散至整个白髓[8]。与年轻大鼠相比,老年大鼠脾脏中T细胞比例显著降低,IL-1β和IL-6免疫阳性细胞数量也大幅减少,而单链DNA(single-stranded DNA,ssDNA)和caspase-3阳性凋亡细胞数量却明显上升[84]。同时,老年机体脾脏的线粒体DNA拷贝数增加,可能引发细胞核增大与线粒体功能障碍[85]。部分研究还发现,白髓区域萎缩、红细胞浸润、生发中心数量减少等现象也伴随出现,且脾脏的抗氧化能力下降,损伤程度不断增加[8]。在老年小鼠的脾脏组织中,整体胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤甲基化水平随年龄增长而下降,其中启动子区域的甲基化水平相对较高,基因体和基因间区域的甲基化

水平则较低[86]。

### 3.1.3 淋巴结

淋巴结在免疫监视、抗原呈递，淋巴细胞活化、增殖和迁移，以及维持免疫系统正常功能和防御等方面起重要作用。研究表明，生发中心的形成在婴幼儿时期最为明显，年龄增长后逐渐变得少见，到老年时通常完全缺失，导致老年人生发中心形成不足，免疫反应减弱。此外，对老年小鼠的研究发现，其淋巴结中的生发中心数量和体积对比年轻时均有所下降，这是由于衰老的Tfh细胞中C-X-C趋化因子受体4型(C-X-C chemokine receptor type 4，CXCR4)表达失调，导致其在生发中心内定位异常，削弱了Tfh细胞支持B细胞及促进抗体生成的能力[87]。纤维化及脂肪化是许多外周淋巴结衰老的特征[88]，尤其是那些受抗原刺激较少的淋巴结。淋巴结脂肪变性在老年人中较为常见，其可能机制之一是周围脂肪细胞浸润至淋巴结内部；研究数据还表明，脂肪变性起源于髓质深层区域，这里的细胞同时表达成纤维细胞与脂肪细胞的谱系标志物，表现为过渡表型，这与淋巴毒素β(lymphotoxin beta，LTB)表达随年龄增长的下调有关，该蛋白在淋巴结早期发育过程中抑制干细胞前体细胞向脂肪细胞分化[8]。淋巴结脂肪变性会导致髓质基质流失，并引发高内皮微静脉和淋巴管的广泛血管重塑，从而改变人体淋巴结的免疫环境[89]。随着年龄增长，淋巴结炎症反应会加剧，形成慢性炎症；在老年小鼠的淋巴结中，效应T细胞表现出细胞衰老特征和促炎作用，显著特征是产生大量IFN-γ[90]。

### 3.1.4 扁桃体

人体扁桃体位于舌根和咽部，由参与免疫功能的特殊隔室组成。随着年龄增长，扁桃体会发生结构变化，包括体积显著缩小和纤维组织增多。同时，扁桃体生理和免疫能力也随年龄增长而改变，这与免疫细胞组成、功能、代谢和表型的改变密切相关：嗜酸性粒细胞和肥大细胞数量的增长反映了免疫反应的异常，可能是导致慢性炎症的关键因素；Tfr细胞数量增长但抑制功能逐渐衰退，可能导致免疫反应调控能力下降，进而诱发IgG4相关疾病(immunoglobulin-G 4 related disease，IgG4-RD)；代谢失常会影响扁桃体功能及局部免疫环境，从而影响先天性和适应性免疫应答；表观遗传学改变可能影响与免疫功能和炎症相关的基因表达，进而影响扁桃体衰老进程及慢性炎症疾病的进展[8]。

图2对淋巴组织退化的表现进行了总结。

## 3.2 慢性抗原刺激和应激

目前大多数学者认为机体一生中暴露的抗原负

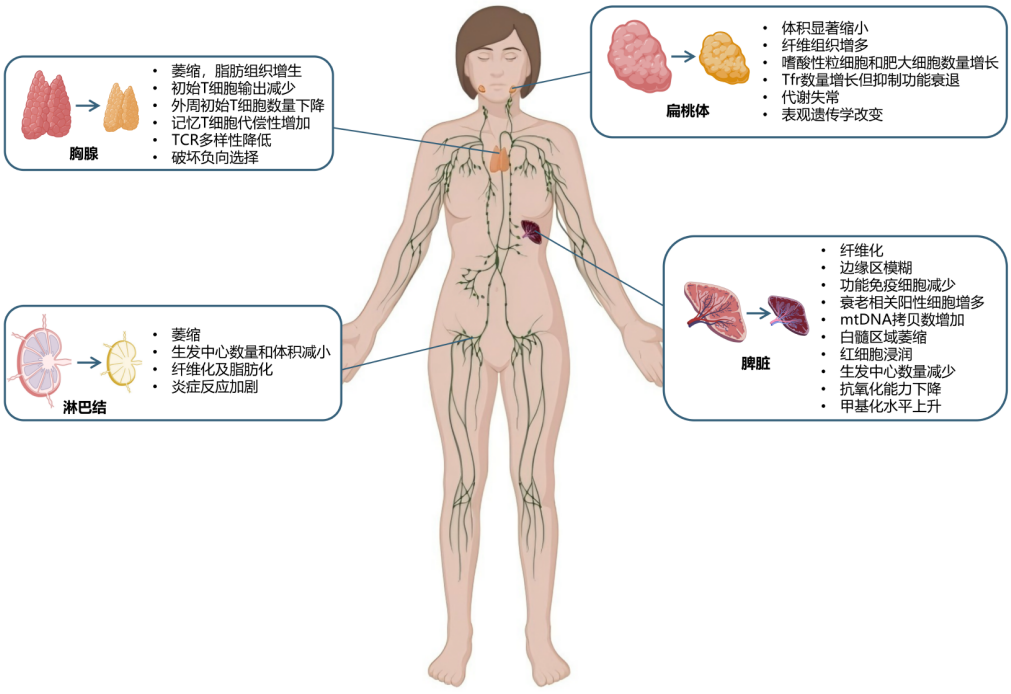



**图2 淋巴组织退化的表现**

**Figure 2 Manifestations of lymphoid tissue degeneration**

荷与免疫衰老有关。对不同肿瘤类型的肿瘤微环境（tumor microenvironment，TME）的研究发现，由于潜伏巨细胞病毒感染，幼稚和早期记忆T细胞库减少，$CD28^{-}CD57^{+}$表型的$CD8^{+}$ T细胞克隆扩增，导致T细胞反应下降[91,92]；同时，TME中肿瘤相关Treg的比例增加，上调的Treg和效应T细胞之间对葡萄糖的竞争会触发共济失调毛细血管扩张突变基因（ataxia telangiectasia-mutated gene，ATM）相关的DNA损伤，诱导细胞外调节蛋白激酶1/2（ERK1/2）和p38通路，激活STAT1/3并上调p21-p16-p53，最终导致T细胞逐渐衰老并凋亡[93]。此外，老年人的长期慢性抗原刺激还会导致T淋巴细胞群耗尽以填充免疫空间，从而加剧T细胞库数量和多样性的减少[94]，并通过巨噬细胞的进行性激活引发炎症[95]，最终导致机体对新的抗原反应不佳。

衰老细胞中高水平的ROS被认为是细胞衰老有害的重要原因，并且与炎症和衰老相关疾病密切相关。与晚分化后代细胞相比，造血干细胞和早期祖细胞中的低ROS水平对于维持其干性潜力至关重要[96]。然而，随着ATP诱导的线粒体蛋白酶降解氧化蛋白的能力受损，以及线粒体氧化蛋白修复系统功能障碍，ROS逐渐积累，引起氧化应激，使蛋白酶体活性下降，进一步导致蛋白质氧化修饰增加和功能下降，促进炎症和细胞衰老[93]。

### 3.3 炎症衰老

在正常状态下，免疫系统面对生理或病理应激时，会快速启动防御机制；待防御任务完成后，又能迅速回归稳态水平。这一高效调节表型在年轻人群中尤为显著，其循环系统中炎症细胞因子循环浓度通常较低，仅在应激条件下才会出现促炎细胞因子的暂时性升高[97]。然而，当炎症反应失去消退能力、免疫系统陷入持续激活状态时，机体便会转向“慢性低度炎症”，应对外界压力源的整体能力下降，促炎状态呈渐进性累积，这种异常的慢性炎症状态多伴随衰老进程，称为“炎症衰老”[98]。炎症衰老的核心驱动因素是衰老细胞的大量堆积，这些衰老细胞会通过改变DNA甲基化模式与染色质结构，显著上调SASP，大量分泌促炎细胞因子、趋化因子、可溶性受体、金属蛋白酶及生长因子，进一步加剧老年个体的炎症负荷，推动机体进入炎症衰老状态，而炎症衰老又会加速免疫细胞功能衰退，最终导致机体对额外炎症刺激的耐受阈值降低，轻微炎症便可能引发严重组织损伤，诱发疾病，甚至危及生命[3]。

针对老年人群的研究表明，即便在无生理应激的静息状态下，炎症介质，尤其是IL-6与TNF-α的循环浓度也会随年龄增长而升高[99]。另有学者发现，促炎细胞因子IL-6、IL-18及C-反应蛋白（C-reactive protein，CRP）的水平与多种年龄相关慢性疾病的发病率及死亡率相关[100]。作为肝脏分泌的急性期蛋白和全身炎症的标志物，CRP的长期升高主要受炎症背景下持续高表达的IL-6驱动[101]。另有研究表明，年龄相关炎症标志物的累积，可能与核因子κB（nuclear factor kappa-B，NF-κB）通路活化密切相关，该通路的异常上调会显著增加老年个体巨噬细胞中环氧合酶-2（cyclooxygenase-2，COX-2）的表达，促进炎性T细胞的激活和分化并诱导各种促炎基因的表达，进而放大炎症反应[102,103]。

另外，炎症过程并非仅由促炎反应主导，抗炎反应作为关键调控环节，同样是炎症衰老的重要特征[98]。对炎症生物标志物主成分的分析显示，在炎症衰老状态下，不仅促炎标志物，如IL-6、TNF-α、CRP等水平升高，抗炎标志物，如人可溶性肿瘤坏死因子受体2（soluble tumor necrosis factor receptor 2，sTNFR2）的表达也会同步上调[97]。另有研究指出，皮质醇、TGF-β及IL-10等抗炎蛋白均具备对抗慢性炎症的潜在作用，但目前学界对这些抗炎分子在炎症衰老中的具体调控机制与作用强度仍知之甚少[97]。

## 4 免疫衰老与疾病

衰老是多种慢性疾病的核心风险因素，免疫衰老作为免疫系统的衰老过程，与神经退行性疾病、类风湿关节炎、癌症、心血管疾病及代谢疾病的发生发展密切相关，其表型特征与调控机制受疾病微环境影响呈现显著异质性，且与疾病进程形成双向调控循环，是连接衰老与年龄相关疾病的关键枢纽[2]。

### 4.1 免疫衰老在不同疾病背景下呈现的异质性

免疫衰老的核心特征包括胸腺功能减退、晚分化效应T细胞扩增、端粒缩短、TCR谱系多样性降低及慢性低度炎症，其中慢性低度炎症与SASP的累积密切相关[2]。在不同疾病背景下，免疫衰老的异质性主要体现在免疫细胞亚群组成、功能状态及炎症特征的疾病特异性差异。

在神经退行性疾病中，外周促炎细胞因子升

高[104]、小胶质细胞促炎表型活化[105]及$CD8^+$效应记忆CD45$RA^+$细胞浸润脑实质[106]，这些表型与认知功能下降及β淀粉样斑块形成相关，晚分化$CD28^-$ T细胞比例增加[107]及免疫风险谱(immunological risk profile，IRP)异常[2]会进一步加剧病理进程。然而应注意，在生理条件下，促炎细胞因子有助于为神经元提供营养支持并增强神经发生，从而促进认知功能[108]。

在类风湿关节炎中，$CD4^+CD28^-$及$CD8^+CD28^-$ T细胞显著扩增[109]，滑膜成纤维细胞衰老[110]及自身抗体水平升高[111]，促进关节炎症与组织破坏，且晚分化T细胞频率与关节外表现及疾病严重程度正相关[112]。

在癌症中，免疫监视功能减退[2]，$CD8^+$ T细胞耗竭[113]，调节性T细胞及髓系来源抑制细胞累积[114]，TCR多样性锐减，炎症微环境与SASP[2]共同推动肿瘤免疫逃逸与进展。

在心血管疾病中，促炎巨噬细胞活化、中间型衰老单核细胞浸润动脉粥样硬化斑块，以及$CD8^+CD28^-$ T细胞扩增均与血管功能障碍相关；衰老细胞在疾病早期可能发挥抗纤维化、限制斑块形成的保护作用，后期则加剧炎症与内皮损伤[2]。

在代谢疾病中，肥胖及2型糖尿病患者存在$CD8^+CD28^-$ T细胞扩增[115]、B细胞免疫衰老[2]和巨噬细胞极化异常[116]，以及脂肪组织免疫微环境紊乱[117]与瘦素过量驱动的慢性炎症[2]，进一步诱发胰岛素抵抗与代谢功能障碍。

### 4.2 双向调控作用

免疫衰老与疾病进程存在双向调控作用。在正向调控中，免疫衰老通过削弱免疫监视功能、诱导慢性炎症微环境、破坏免疫细胞功能稳态，促进疾病发生与进展，如晚分化T细胞活化加剧神经炎症与关节损伤[112,118]，免疫抑制细胞累积推动肿瘤逃逸[114]，促炎因子升高加速血管病变与代谢紊乱[2]。在反向调控中，疾病微环境通过持续炎症刺激、代谢应激、抗原持续暴露及组织微环境重塑，加速免疫衰老进程，如类风湿关节炎与代谢疾病的慢性炎症通过NF-κB通路诱导免疫细胞衰老[119,120]，肿瘤微环境加剧T细胞耗竭[121]，肥胖相关脂肪组织功能障碍推动B细胞过早衰老[2]。免疫衰老与疾病发生发展相互驱动、双向调控，最终构成免疫衰老介导疾病恶化、疾病微环境加速免疫衰老的恶性循环。此外，生活方式因素、病原体感染及衰老细胞累积可通过调控SASP与炎症水平，间接参与该双向调控过程。

## 5 免疫提升策略

### 5.1 干细胞治疗

干细胞(stem cell，SC)是具有自我更新能力和多向分化潜力的未分化细胞，具有再生体内各种细胞、组织或器官的潜力，是各种细胞、组织和器官的起源。

干细胞治疗免疫衰老的适用人群包括慢性低度炎症与免疫功能衰退的老年人，该群体经治疗可改善炎症状态、提升疫苗应答效率；其次为免疫衰老相关疾病患者，如反复感染、肿瘤、自身免疫性疾病及心血管疾病、神经退行性疾病患者[122]。基于干细胞的疗法通过多种机制展现了显著的抗衰老潜力，包括代谢重编程、细胞修复系统、组织再生、衰老细胞清除和免疫调节[122]。

目前大量研究证实可以通过干细胞移植治疗因免疫衰老引起的各种年龄相关性疾病，减弱免疫衰老与年龄相关性疾病之间的恶性循环，以达到延缓衰老的目的。如胚胎干细胞来源的心血管祖细胞移植可以治疗动脉粥样硬化引起的缺血性心脏病[123]；神经干细胞移植可以延缓慢性低度炎症与动脉粥样硬化引起的帕金森病和阿尔茨海默病等神经退行性疾病[22,124]；脂肪来源的间充质干细胞和多能干细胞来源的胰岛β细胞疗法可以作为糖尿病的治疗新选择[125,126]；造血干细胞移植可用于治疗多发性硬化症、系统性硬化症、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、炎症性肠病、幼年炎性关节炎和自身免疫性血细胞减少症等自身免疫性疾病[127]；间充质干细胞来源的外泌体可以治疗多发性硬化症、系统性红斑狼疮、葡萄膜炎、类风湿性关节炎和炎症性肠病等自身免疫性疾病[128]；诱导多能干细胞表达广谱肿瘤相关抗原，对各种肿瘤具有预防作用[129]；扁桃体干细胞在靶向肌肉纤维化、皮肤炎症、B细胞介导的免疫反应和自身免疫介导的结肠炎方面显示出优异的免疫调节特性并已被证明可以通过促进同种异体骨髓移植小鼠模型中的骨髓生成来改善免疫系统[130]。此外，还有学者发现，诱导多能干细胞可以利用患者自身的细胞，为细胞治疗提供丰富的来源和高免疫相容性，避免免疫排斥风险[124]。

另一方面，干细胞疗法还能通过重塑因衰老退

化的淋巴组织来提升免疫功能。如多能干细胞能生成功能性胸腺来补充T细胞[131];脐带间充质干细胞治疗可显著延缓胸腺和脾脏萎缩,减少衰老相关SA-β-gal阳性细胞的数量[132];脂肪干细胞可以分化为淋巴内皮细胞并分泌淋巴管生成生长因子以促进淋巴结再生[133]。

然而治疗风险依旧存在。在使用诱导多能干细胞治疗糖尿病时,残留的未分化细胞可能形成畸胎瘤[122];间充质干细胞通常被认为是安全的,但非标准化的培养条件和给药方案可能导致肿瘤发生等并发症[134],而间充质干细胞衍生的外泌体由于储存和运输简便、高效且来源多样,且未与上述安全隐患相关,被视为间充质干细胞的有前景替代品[135];造血干细胞移植短期存在感染、移植物抗宿主病等风险,长期则需关注心血管疾病,包括心律失常、缺血性心脏病、中风、血管疾病和节律紊乱,以及高血压、高脂血症和糖尿病等会增加心血管疾病风险的疾病[136]。

### 5.2 药物治疗

目前大多数关于免疫恢复的药物研究致力于恢复T细胞免疫功能,这对于因化疗、放疗、感染、移植或衰老导致免疫系统耗尽的人群至关重要。过去数年,科研领域围绕恢复T细胞库以增强免疫功能提出多种创新策略。核心方向包括:以IL-7、IL-12、IL-21等细胞因子直接刺激T细胞发育扩增;使用干细胞因子、角质形成细胞生长因子、IL-22、FMS样酪氨酸激酶3配体等细胞因子与生长因子优化免疫微环境;通过抑制性类固醇,或补充胸腺素-α1、生长激素、胰岛素样生长因子1、生长素释放肽调节激素水平;过继转移前体T细胞、离体扩增的胸腺来源内皮细胞等淋巴祖细胞;以及利用人工骨髓或胸腺样移植物重建T细胞发育环境,为免疫功能强化提供多维度解决方案[137]。能够恢复外周T细胞库的治疗方法,不仅有助于增强对病原体的反应,还能提升疫苗的有效性[137]。然而仅恢复胸腺细胞和新T细胞生成不足以提升对细胞内病原体的免疫保护,在设计恢复老年人免疫能力的方法时,应考虑胸腺再生时老年机体次级淋巴器官缺陷会导致T细胞的维持和功能下降,并有可能抵消胸腺再生的有益效果[138]。

另有一些研究针对致病性T细胞的清除提出了药物治疗方法。这些方法包括使用广谱免疫抑制药物,如钙调磷酸酶抑制剂或肿瘤坏死因子拮抗剂,以及直接靶向T细胞的抗CD3抗体[139];然而广谱免疫抑制药物全面抑制免疫功能,不适用于活动性感染、恶性肿瘤病史、肝肾功能严重不全、妊娠及哺乳期女性等人群,并且长期使用免疫抑制剂会导致自身免疫性疾病患者骨折风险增加[140],诱发代谢紊乱甚至继发糖尿病,引发液体潴留,诱导骨髓抑制,部分药物还具有肾毒性与神经毒性[141]。更先进的方法是选择性清除致病性、高度活化或衰老的T细胞,其中CD153抗原疫苗已被证实是一种长期有效预防衰老T细胞在体内积聚的方法,这可能为老年相关疾病开辟新的治疗途径,然而目前该疫苗缺乏人体数据,临床应用还需进一步的安全性评估和管理[142]。另有研究表明,通过抑制Th17细胞分化可有效延缓老年小鼠的炎症性衰老进程[143],其中二甲双胍可纠正自噬和线粒体生物能量学中与年龄相关的变化,导致STAT3磷酸化,而STAT3作为Th17的主要转录激活因子,其磷酸化会显著抑制Th17分化[143];二甲双胍还能够减少疫苗接种后的$CD4^+$ T细胞耗竭[144];二甲双胍通常被认为在慢性肾功能不全、肝功能异常、充血性心力衰竭、周围血管疾病、肺部疾病或年龄超过65岁的患者中禁用,因为这些状况可能增加组织缺氧风险,从而促进乳酸酸中毒的发展,但是也有学者发现前瞻比较试验或观察队列研究均无证据表明二甲双胍治疗会增加乳酸酸中毒发生率[145]。此外,雷帕霉素等mTOR抑制剂能显著抑制T细胞分化为Th1、Th2和Th17细胞[146],这一过程常伴随Treg比例相对升高[147];同时,雷帕霉素还可使老年小鼠HSC功能恢复,从而促进幼稚淋巴细胞的产生[148];但是,由于缺乏可靠的标准化生物标志物,雷帕霉素在人类中的转化疗效仍不明确,且当前动物数据并不支持雷帕霉素作为延长寿命的可靠干预手段,益处仍属推测[149]。另外,长期抑制mTOR有显著副作用:癫痫及移植人群长期使用雷帕霉素会出现黏膜溃疡、修复受损、感染及代谢紊乱,该现象与mTORC1抑制及mTORC2意外抑制相关,后者可诱导胰岛素抵抗;女性还可能出现激素相关异常[149]。低剂量或间歇性方案耐受性更佳,但目前仍在临床试验中,长期数据缺失,用于健康个体需谨慎[149]。

另一方面,研究表明伴随衰老的NAD下调会诱导DNA损伤和线粒体功能障碍,并影响巨噬细胞的

效应性应答，进而增强其促炎功能，促进衰老发展，故而可以通过NAD补充剂使NAD上调来延缓衰老[150]。哺乳动物细胞中的NAD有三种不同的生物合成途径，包括色氨酸从头合成、补救和Preiss-Handler途径，其中烟酰胺单核苷酸(nicotinamide mononucleotide，NMN)是补救途径的中间副产物，通过补救途径和Preiss-Handler途径参与NAD生物合成[151]，因此补充NMN可以显著提升NAD，从而降低年龄相关的慢性疾病，如糖尿病、心血管疾病、认知障碍等的发病概率。此外，口服烟酰胺核糖、烟酸或其他NAD膳食前体也被认为是改善健康、延长寿命以及治疗多种疾病的潜在方法[152]。临床证据显示，NAD在年龄相关疾病的治疗中展现出良好应用前景，疗效确切，整体安全性获广泛认可，适用人群广，但仍可能引发肌肉疼痛、神经异常、疲劳、睡眠障碍、头痛、胃肠道不适、感染、心脏相关异常、免疫功能紊乱、恶心及皮疹等不良反应；而与安慰剂的对照研究则证实，NAD安全性良好且不良反应发生率较低[153]。

抗炎药也被认为是延缓免疫衰老的治疗手段之一，通过选择性地抵消炎症环境的有害影响，下调SASP，在受损大分子和细胞的防御、修复和再生中发挥作用，修复老年人免疫功能，并通过阻断炎症对多种慢性疾病产生积极影响。目前主要的抗炎药有类固醇、水杨酸盐(如阿司匹林)、丙酸衍生物(如萘普生)、乙酸衍生物(如吲哚美辛)、烯醇酸衍生物(如吡罗昔康)、邻氨基苯甲酸衍生物(如甲芬那克)和选择性COX-2抑制剂(如塞来昔布)[154]。然而抗炎药的应用存在潜在风险，对免疫低下人群不适用，其长期使用受限于严重胃肠道不良反应、心血管事件风险，以及肾坏死、慢性肾功能不全等肾脏损伤问题[155-157]。

基于微生物群的干预措施也因其良好的前景而得到广泛关注。有研究表明，肠道微生物群失调与肥胖、2型糖尿病、心血管疾病、代谢相关脂肪性肝病(metabolic dysfunction-associated fatty liver disease，MAFLD)和癌症等疾病相关，并且人类早衰症患者也表现出肠道菌群失调[158]。调节肠道微生物组的策略包括饮食干预、益生元、益生菌、抗生素和粪便微生物移植，可保持肠道完整性，防止肠漏[159]，防止细菌滋生导致相关炎症，最终延缓与年龄相关的疾病，且适用人群广。但各类策略均存在相应局限与风险：饮食干预易受年龄、饮食习惯、生活方式、地域、族裔及用药等多种因素影响，难以制定统一的健康肠道菌群调控标准；长期服用益生元可能引发腹胀、肠道不适等不良反应；长期补充益生菌可能导致肠道菌群失衡，免疫低下人群还存在严重感染风险，且与抗生素、吸附剂联用时易降低疗效；粪便微生物移植则存在未知病原体或耐药菌传播、慢性病易感性传递等潜在风险，其对机体免疫与代谢的长期影响尚不明确，相关长期随访数据也较缺乏[160]。

最后，衰老细胞清除剂是一类可选择性诱导衰老细胞凋亡、清除体内衰老细胞的药物或天然化合物，通过靶向衰老细胞抗凋亡通路发挥作用，减少SASP释放，从而减轻慢性炎症，延缓年龄相关组织损伤及疾病进展[161]。其主流类别包括化学合成类(达沙替尼+槲皮素联用、Navitoclax)、天然来源类(非瑟酮、槲皮素等)及新型制剂(FOXO4-DRI肽等)，适用于特发性肺纤维化、糖尿病、肾病、骨关节炎、神经退行性疾病等年龄相关疾病，以及慢性炎症性疾病的干预，在提升老年人群健康寿命方面展现出潜在应用价值[162-165]。潜在风险方面，长期使用可能引发血小板减少、中性粒细胞减少等异常；单药治疗可能加速癌细胞药物耐药性产生；还可能诱导继发性细胞坏死，进而引发促炎损伤及组分分解障碍；此外，衰老表型的长期过度抑制可能导致组织代谢紊乱，影响机体正常代谢功能；因此，免疫低下、血小板减少人群需慎用[166]。目前，多数衰老细胞清除剂仍处于临床试验阶段，在改善老年衰弱、特发性肺纤维化方面已获得明确临床证据，但针对健康人群抗衰老的临床数据尚不充分，长期用药的疗效与安全性仍需更多研究验证。

### 5.3 改变生活方式

研究表明，习惯性运动能够调节免疫系统并延缓免疫衰老的发生。对比久坐不动的老年人，老年长期运动者的NK细胞和T淋巴细胞功能水平更高，发病率更低[167]。与久坐不动的同龄人相比，定期进行中等强度运动的人上呼吸道感染相关的症状较少[168]。以上证据均表明，长期适当运动能显著改善老年人免疫功能，减缓免疫衰老；但也要注意，过大强度的运动反而会损伤免疫力。

另一方面，有多项研究表明补充特定营养元素能够调节免疫系统。免疫营养素包括谷氨酰胺、精

氨酸和核苷酸等。谷氨酰胺能够减少NETs的释放,增加IL-10和减少INF-γ的释放,同时上调热休克蛋白70的表达以防止由细菌毒素暴露引起的线粒体ROS释放和内皮细胞通透性增加[169];精氨酸能够上调T淋巴细胞活性,改善机体免疫防御反应;核苷酸能够促进辅助性T淋巴细胞的增殖和IL-2的释放,增强抗炎作用[170]。此外,短链脂肪酸、维生素、益生菌等也参与调节免疫系统。

最后,有研究证明睡眠与免疫关系密切。睡眠不足的动物对微生物的防御能力明显下降,如与对照小鼠相比,睡眠不足的小鼠感染性损伤后死亡率增加[171];而较长的睡眠时间可提升机体白细胞数量,增强对寄生虫的抵抗力[172]。此外,睡眠时间长短和质量还会显著影响褪黑激素的分泌,而褪黑激素具有免疫调节和抗炎作用,与抗癌活性相关,能够抑制NF-κB/NLRP3炎性小体通路,并促进T、B细胞活化和增强巨噬细胞功能[173]。因此,保持充足而有效的睡眠对提升免疫能力和延缓衰老有重要作用;但同时,长时间的睡眠可能会导致心血管疾病进而损害健康。

## 6 总结及展望

免疫衰老的驱动机制呈现多维度、系统性特征:免疫细胞端粒磨损、线粒体功能障碍、DNA损伤累积及表观遗传重编程共同导致细胞增殖潜能与分化能力进行性衰退,T、B、NK和髓系等细胞均出现这些共性异常[8,33,34,43,61,68];胸腺生理性退化与造血干细胞衰老造成初始T、B细胞输出锐减,抗原受体库和抗体多样性降低,同时伴随记忆细胞克隆性扩增及功能性免疫细胞耗竭[8,33,34];炎症衰老通过SASP持续释放促炎介质,形成慢性炎症正反馈环路[97];此外,胸腺、脾脏、淋巴结和扁桃体等淋巴组织结构与功能恶化,代谢-内分泌网络调控紊乱亦加速免疫衰退过程[8]。上述中间病理改变共同导致免疫防御、免疫监视与免疫耐受功能全面下降,而免疫功能衰退又进一步加剧炎症反应与细胞损伤,构成恶性衰老闭环。整体上,免疫衰老遵循“增龄启动细胞衰老-微环境稳态紊乱-免疫网络失衡-机体防御功能衰退”的调控框架,以固有免疫与适应性免疫细胞协同衰老为核心,细胞自主性机制与微环境信号相互作用,最终使得整体免疫功能进行性衰退。正确地研究并掌握衰老过程中免疫系统的变化对研究老年人健康具有重要意义。当前免疫衰老领域的研究仍处于发展阶段,尽管众多学者已在该领域深耕多年并取得一系列突破性成果,现有研究体系仍存在一些短板。

一方面,现有研究多聚焦于免疫衰老与老年性疾病的关联性探索,对于免疫衰老如何影响老年性疾病的发展过程,以及疾病变化对免疫衰老的影响机制仍不太明确。解答这些问题将显著提升对免疫衰老机制的理解,并可能为药物研发建立基础[8]。

另一方面,当前对免疫衰老与炎症衰老之间存在的复杂的相互作用关系了解较少。这种相互关系能够形成适应性机制网络:当这种机制有较强适应性时可促进长寿;若失适应则会增加患病风险。在老龄化背景下,当前社会对减缓免疫衰老和炎症衰老、提升老年人免疫功能与抗逆能力的需求非常迫切;未来研究需阐明相关机制,为开发新型干预手段提供靶点,以减轻衰老带来的负面影响,并利用其有益效应延长老年人健康寿命[5]。

深入解析各类免疫细胞衰老的标志性表型、分子机制及免疫微环境的衰老变化规律,是构建免疫衰老临床干预体系的重要基础。伴随人口老龄化浪潮的到来,增强老年人内源性免疫功能、维护其免疫稳态,已成为保障老年人健康的核心环节。未来免疫衰老研究需解析免疫细胞衰老的程序化调控网络,阐明组织驻留免疫与组织微环境重塑的时空动态规律,揭示表观遗传修饰与代谢重编程在免疫衰老发生发展中的核心驱动作用;进一步明确免疫衰老与老年感染、肿瘤、神经退行性疾病等衰老相关疾病的内在因果联系,阐释炎症衰老、免疫监视缺陷及免疫功能失衡介导疾病发生与进展的分子机制。在此基础上,突破衰老免疫细胞靶向清除、免疫细胞再生及功能重编程等关键干预技术,构建可量化、动态化、可重复的免疫衰老生物标志物与综合评估体系,为免疫衰老的精准分型、风险分层及预后判断提供科学依据。同时,应深入解析跨器官免疫网络的交互调控机制,从系统层面揭示免疫衰老的整体调控规律。最终,推动基础研究成果向老年健康维护的临床转化,开发个体化免疫衰老干预策略,优化老年人群疫苗设计与肿瘤免疫治疗方案,从而实现延缓免疫衰老进程、降低老年疾病发病风险、延长健康寿命的最终目标。

## 参考文献


[1] WHO. 中国老龄化与健康国家评估报告[EB/OL]. 2016. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/194271/9789245509318-chi.pdf?sequence=5
WHO. China country assessment report on ageing and health[EB/OL]. 2016. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/ 194271/9789245509318-chi.pdf?sequence=5

[2] Barbe-Tuana F, Funchal G, Schmitz CRR, et al. The interplay between immunosenescence and age-related diseases. Semin Immunopathol, 2020, 42: 545–57.

[3] Huang Y, Li S, Ye W, et al. Viral infections in elderly individuals: a comprehensive overview of SARS-CoV-2 and influenza susceptibility, pathogenesis, and clinical treatment strategies. Vaccines, 2025, 13: 431.

[4] 王健, 龚燕锋. 老年人免疫特点及免疫调节的研究进展. 中国全科医学, 2021, 24: 1431–5.
Wang J, Gong YF. Advances in immune characteristics and immune regulation in the elderly. Chin Gen Pract, 2021, 24: 1431–5.

[5] Santoro A, Bientinesi E, Monti D. Immunosenescence and inflammaging in the aging process: age-related diseases or longevity? Ageing Res Rev, 2021, 71: 101422.

[6] 权雅文, 李刚. 衰老与免疫的研究进展. 中国临床保健杂志, 2022, 25: 455–9.
Quan YW, Li G. Recent research advances in the relationship between aging and immunity. Chin J Clin Healthc, 2022, 25: 455–9.

[7] Borgoni S, Kudryashova KS, Burka K, et al. Targeting immune dysfunction in aging. Ageing Res Rev, 2021, 70: 101410.

[8] Xu Y, Wang Z, Li S, et al. An in-depth understanding of the role and mechanisms of T cells in immune organ aging and age-related diseases. Sci China Life Sci, 2025, 68: 328–53.

[9] De Boer RJ, Tesselaar K, Borghans JAM. Better safe than sorry: naive T-cell dynamics in healthy ageing. Semin Immunol, 2023, 70: 101839.

[10] Goronzy JJ, Weyand CM. Mechanisms underlying T cell ageing. Nat Rev Immunol, 2019, 19: 573–83.

[11] Kuhns MS, Davis MM, Garcia KC. Deconstructing the form and function of the TCR/CD3 complex. Immunity, 2006, 24: 133–9.

[12] Weng NP. Numbers and odds: TCR repertoire size and its age changes impacting on T cell functions. Semin Immunol, 2023, 69: 101810.

[13] Mao L, Feng Q, Luo OJ, et al. Human T cell development and aging: Remodeling throughout the lifespan. Aging Res, 2024, 2: 9340021.

[14] Shah K, Al-Haidari A, Sun J, et al. T cell receptor (TCR) signaling in health and disease. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6: 412.

[15] Wang Y, Li R, Tong R, et al. Integrating single-cell RNA and T cell/B cell receptor sequencing with mass cytometry reveals dynamic trajectories of human peripheral immune cells from birth to old age. Nat Immunol, 2025, 26: 308–22.

[16] Yoshida K, Cologne JB, Cordova K, et al. Aging-related changes in human T-cell repertoire over 20years delineated by deep sequencing of peripheral T-cell receptors. Exp Gerontol, 2017, 96: 29–37.

[17] Sun X, Nguyen T, Achour A, et al. Longitudinal analysis reveals age-related changes in the T cell receptor repertoire of human T cell subsets. J Clin Invest, 2022, 132: e158122.

[18] Egorov ES, Kasatskaya SA, Zubov VN, et al. The changing landscape of naive T cell receptor repertoire with human aging. Front Immunol, 2018, 9: 1618.

[19] Cicin-Sain L, Smyk-Pearson S, Currier N, et al. Loss of naive T cells and repertoire constriction predict poor response to vaccination in old primates. J Immunol, 2010, 184: 6739–45.

[20] Gustafson CE, Kim C, Weyand CM, et al. Influence of immune aging on vaccine responses. J Allergy Clin Immunol, 2020, 145: 1309–21.

[21] Reed RG, Presnell SR, Al-Attar A, et al. Perceived stress, cytomegalovirus titers, and late-differentiated T and NK cells: between-, within-person associations in a longitudinal study of older adults. Brain Behav Immun, 2019, 80: 266–74.

[22] 黄丽映, 刘韬. 免疫细胞衰老表现及免疫功能变化的研究进展. 中华细胞与干细胞杂志(电子版), 2020, 10: 119–24.
Huang LY, Liu T. Advances in senescence phenotypes of immune cells and immune function. Chin J Cell Stem Cell (Electronic Edition), 2020, 10: 119–24.

[23] Mittelbrunn M, Kroemer G. Hallmarks of T cell aging. Nat Immunol, 2021, 22: 687–98.

[24] Voehringer D, Koschella M, Pircher H. Lack of proliferative capacity of human effector and memory T cells expressing killer cell lectinlike receptor G1 (KLRG1). Blood, 2002, 100: 3698–702.

[25] Larbi A, Fulop T. From ″truly naive″ to ″exhausted senescent″ T cells: when markers predict functionality. Cytometry A, 2014, 85: 25–35.

[26] Alonso-Arias R, Moro-Garcia MA, Lopez-Vazquez A, et al. NKG2D expression in $CD4^+$ T lymphocytes as a

marker of senescence in the aged immune system. Age (Dordr), 2011, 33: 591–605.

[27] Coppe JP, Desprez PY, Krtolica A, et al. The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression. Annu Rev Pathol, 2010, 5: 99–118.

[28] Weyand CM, Yang Z, Goronzy JJ. T-cell aging in rheumatoid arthritis. Curr Opin Rheumatol, 2014, 26: 93–100.

[29] Arnold CR, Wolf J, Brunner S, et al. Gain and loss of T cell subsets in old age–age-related reshaping of the T cell repertoire. J Clin Immunol, 2011, 31: 137–46.

[30] Shin MS, Yim K, Moon K, et al. Dissecting alterations in human $CD8^+$ T cells with aging by high-dimensional single cell mass cytometry. Clin Immunol, 2019, 200: 24–30.

[31] Xu W, Larbi A. Markers of T cell senescence in humans. Int J Mol Sci, 2017, 18: 1742.

[32] De Mol J, Kuiper J, Tsiantoulas D, et al. The dynamics of B cell aging in health and disease. Front Immunol, 2021, 12: 733566.

[33] Cancro MP, Hao Y, Scholz JL, et al. B cells and aging: molecules and mechanisms. Trends Immunol, 2009, 30: 313–8.

[34] Goronzy JJ, Weyand CM. Understanding immunosenescence to improve responses to vaccines. Nat Immunol, 2013, 14: 428–36.

[35] Frasca D, Diaz A, Romero M, et al. B cell immunosenescence. Annu Rev Cell Dev Biol, 2020, 36: 551–74.

[36] Frasca D, Diaz A, Romero M, et al. Human peripheral late/exhausted memory B cells express a senescent-associated secretory phenotype and preferentially utilize metabolic signaling pathways. Exp Gerontol, 2017, 87: 113–20.

[37] Buffa S, Bulati M, Pellicano M, et al. B cell immunosenescence: different features of naive and memory B cells in elderly. Biogerontology, 2011, 12: 473–83.

[38] Cancro MP. Age-associated B cells. Annu Rev Immunol, 2020, 38: 315–40.

[39] Hao Y, O′neill P, Naradikian MS, et al. A B-cell subset uniquely responsive to innate stimuli accumulates in aged mice. Blood, 2011, 118: 1294–304.

[40] Rubtsov AV, Rubtsova K, Fischer A, et al. Toll-like receptor 7 (TLR7)-driven accumulation of a novel $CD11c^+$ B-cell population is important for the development of autoimmunity. Blood, 2011, 118: 1305–15.

[41] Ratliff M, Alter S, Frasca D, et al. In senescence, age-associated B cells secrete TNFα and inhibit survival of B-cell precursors. Aging Cell, 2013, 12: 303–11.

[42] Riley RL, Khomtchouk K, Blomberg BB. Age-associated B cells (ABC) inhibit B lymphopoiesis and alter antibody repertoires in old age. Cell Immunol, 2017, 321: 61–7.

[43] Brauning A, Rae M, Zhu G, et al. Aging of the immune system: focus on natural killer cells phenotype and functions. Cells, 2022, 11: 1017.

[44] Paul S, Lal G. The molecular mechanism of natural killer cells function and its importance in cancer immunotherapy. Front Immunol, 2017, 8: 1124.

[45] Martin-Fontecha A, Thomsen LL, Brett S, et al. Induced recruitment of NK cells to lymph nodes provides IFN-γ for $T_H1$ priming. Nat Immunol, 2004, 5: 1260–5.

[46] Michel T, Poli A, Cuapio A, et al. Human $CD56^{bright}$ NK cells: an update. J Immunol, 2016, 196: 2923–31.

[47] Crooke SN, Ovsyannikova IG, Poland GA, et al. Immunosenescence: a systems-level overview of immune cell biology and strategies for improving vaccine responses. Exp Gerontol, 2019, 124: 110632.

[48] Camous X, Pera A, Solana R, et al. NK cells in healthy aging and age-associated diseases. J Biomed Biotechnol, 2012, 2012: 195956.

[49] Wu Y, Tian Z, Wei H. Developmental and functional control of natural killer cells by cytokines. Front Immunol, 2017, 8: 930.

[50] Pahlavani MA, Richardson A. The effect of age on the expression of interleukin-2. Mech Ageing Dev, 1996, 89: 125–54.

[51] Kutza J, Murasko DM. Age-associated decline in IL-2 and IL-12 induction of LAK cell activity of human PBMC samples. Mech Ageing Dev, 1996, 90: 209–22.

[52] Mariani E, Meneghetti A, Neri S, et al. Chemokine production by natural killer cells from nonagenarians. Eur J Immunol, 2002, 32: 1524–9.

[53] Jost S, Altfeld M. Control of human viral infections by natural killer cells. Annu Rev Immunol, 2013, 31: 163–94.

[54] Hazeldine J, Lord JM. The impact of ageing on natural killer cell function and potential consequences for health in older adults. Ageing Res Rev, 2013, 12: 1069–78.

[55] Moon WY, Powis SJ. Does natural killer cell deficiency (NKD) increase the risk of cancer? NKD may increase the risk of some virus induced cancer. Front Immunol, 2019, 10: 1703.

[56] Muller-Durovic B, Lanna A, Covre LP, et al. Killer cell lectin-like receptor G1 inhibits NK cell function through activation of adenosine 5′-monophosphate-activated protein kinase. J Immunol, 2016, 197: 2891–9.

[57] Almeida-Oliveira A, Smith-Carvalho M, Porto LC, et al. Age-related changes in natural killer cell receptors from childhood through old age. Hum Immunol, 2011, 72: 319–29.

[58] Krishnaraj R, Svanborg A. Preferential accumulation of mature NK cells during human immunosenescence. J Cell Biochem, 1992, 50: 386–91.

[59] Guilliams M, Mildner A, Yona S. Developmental and functional heterogeneity of monocytes. Immunity, 2018, 49: 595–613.

[60] De Maeyer RPH, Chambers ES. The impact of ageing on monocytes and macrophages. Immunol Lett, 2021, 230: 1–10.

[61] Basu S, Ulbricht Y, Rossol M. Healthy and premature aging of monocytes and macrophages. Front Immunol, 2025, 16: 1506165.

[62] Thevaranjan N, Puchta A, Schulz C, et al. Age-associated microbial dysbiosis promotes intestinal permeability, systemic inflammation, and macrophage dysfunction. Cell Host Microbe, 2017, 21: 455–66.e4.

[63] Njie EG, Boelen E, Stassen FR, et al. Ex vivo cultures of microglia from young and aged rodent brain reveal age-related changes in microglial function. Neurobiol Aging, 2012, 33: 195.e1–12.

[64] Kang Y, Zhang H, Zhao Y, et al. Telomere dysfunction disturbs macrophage mitochondrial metabolism and the NLRP3 inflammasome through the PGC-1α/TNFAIP3 axis. Cell Rep, 2018, 22: 3493–506.

[65] Minhas PS, Liu L, Moon PK, et al. Macrophage de novo $NAD^+$ synthesis specifies immune function in aging and inflammation. Nat Immunol, 2019, 20: 50–63.

[66] Stranks AJ, Hansen AL, Panse I, et al. Autophagy controls acquisition of aging features in macrophages. J Innate Immun, 2015, 7: 375–91.

[67] Molony RD, Nguyen JT, Kong Y, et al. Aging impairs both primary and secondary RIG-I signaling for interferon induction in human monocytes. Sci Signal, 2017, 10: eaan2392 .

[68] 邱雨璐, 刘牧, 王灵冰, 等. 中性粒细胞免疫衰老与老年病的相关性研究进展. 中国老年学杂志, 2019, 39: 2019–23.
Qiu YL, Liu M, Wang LB, et al. Research progress on the correlation between neutrophil immunosenescence and geriatric diseases. Chin J Gerontol, 2019, 39: 2019–23.

[69] Liles WC, Kiener PA, Ledbetter JA, et al. Differential expression of Fas (CD95) and Fas ligand on normal human phagocytes: implications for the regulation of apoptosis in neutrophils. J Exp Med, 1996, 184: 429–40.

[70] Wang Z, Saxena A, Yan W, et al. The impact of aging on neutrophil functions and the contribution to periodontitis. Int J Oral Sci, 2025, 17: 10.

[71] Kim JH, Podstawka J, Lou Y, et al. Aged polymorphonuclear leukocytes cause fibrotic interstitial lung disease in the absence of regulation by B cells. Nat Immunol, 2018, 19: 192–201.

[72] Fu Y, Wang B, Alu A, et al. Immunosenescence: signaling pathways, diseases and therapeutic targets. Signal Transduct Target Ther, 2025, 10: 250.

[73] Lipschitz DA, Udupa KB, Indelicato SR, et al. Effect of age on second messenger generation in neutrophils. Blood, 1991, 78: 1347–54.

[74] Sapey E, Greenwood H, Walton G, et al. Phosphoinositide 3-kinase inhibition restores neutrophil accuracy in the elderly: toward targeted treatments for immunosenescence. Blood, 2014, 123: 239–48.

[75] Dubey M, Nagarkoti S, Awasthi D, et al. Nitric oxide-mediated apoptosis of neutrophils through caspase-8 and caspase-3-dependent mechanism. Cell Death Dis, 2016, 7: e2348.

[76] Nogueira-Neto J, Cardoso AS, Monteiro HP, et al. Basal neutrophil function in human aging: implications in endothelial cell adhesion. Cell Biol Int, 2016, 40: 796–802.

[77] Jorch SK, Kubes P. An emerging role for neutrophil extracellular traps in noninfectious disease. Nat Med, 2017, 23: 279–87.

[78] Xu F, Zhang C, Zou Z, et al. Aging-related Atg5 defect impairs neutrophil extracellular traps formation. Immunology, 2017, 151: 417–32.

[79] Qian F, Guo X, Wang X, et al. Reduced bioenergetics and Toll-like receptor 1 function in human polymorphonuclear leukocytes in aging. Aging (Albany NY), 2014, 6: 131–9.

[80] Gurkar AU, Gerencser AA, Mora AL, et al. Spatial mapping of cellular senescence: emerging challenges and opportunities. Nat Aging, 2023, 3: 776–90.

[81] Liu Y, He M, Tang H, et al. Single-cell and spatial transcriptomics reveal metastasis mechanism and microenvironment remodeling of lymph node in osteosarcoma. BMC Med, 2024, 22: 200.

[82] Sun X, Xia J, Jiang H, et al. Single-cell and spatial transcriptome profiling identifies cellular heterogeneity and immunosuppressive tumor microenvironment in inflammatory breast cancer. J Adv Res, 2025, 81: 637–56.
[83] Li Y, Chen P, Huang H, et al. Quantification of dendritic cell subsets in human thymus tissues of various ages. Immun Ageing, 2021, 18: 44.
[84] El-Naseery NI, Mousa HSE, Noreldin AE, et al. Aging-associated immunosenescence via alterations in splenic immune cell populations in rat. Life Sci, 2020, 241: 117168.
[85] Baek JH, Son H, Jeong YH, et al. Chronological aging standard curves of telomere length and mitochondrial DNA copy number in twelve tissues of C57BL/6 male mouse. Cells, 2019, 8: 247.
[86] Jeong S, Cho S, Yang SK, et al. Parallel shift of DNA methylation and gene expression toward the mean in mouse spleen with aging. Aging (Albany NY), 2023, 15: 6690–709.
[87] Silva-Cayetano A, Fra-Bido S, Robert PA, et al. Spatial dysregulation of T follicular helper cells impairs vaccine responses in aging. Nat Immunol, 2023, 24: 1124–37.
[88] Chen J, Deng JC, Goldstein DR. How aging impacts vaccine efficacy: known molecular and cellular mechanisms and future directions. Trends Mol Med, 2022, 28: 1100–11.
[89] Bekkhus T, Olofsson A, Sun Y, et al. Stromal transdifferentiation drives lipomatosis and induces extensive vascular remodeling in the aging human lymph node. J Pathol, 2023, 259: 236–53.
[90] Ashour D, Rebs S, Arampatzi P, et al. An interferon gamma response signature links myocardial aging and immunosenescence. Cardiovasc Res, 2023, 119: 2458–68.
[91] Khan N, Shariff N, Cobbold M, et al. Cytomegalovirus seropositivity drives the CD8 T cell repertoire toward greater clonality in healthy elderly individuals. J Immunol, 2002, 169: 1984–92.
[92] Cristofalo VJ, Lorenzini A, Allen RG, et al. Replicative senescence: a critical review. Mech Ageing Dev, 2004, 125: 827–48.
[93] Liu Z, Liang Q, Ren Y, et al. Immunosenescence: molecular mechanisms and diseases. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8: 200.
[94] Jiang Y, Li Y, Zhu B. T-cell exhaustion in the tumor microenvironment. Cell Death Dis, 2015, 6: e1792.
[95] Wang D, Yang L, Yue D, et al. Macrophage-derived CCL22 promotes an immunosuppressive tumor microenvironment via IL-8 in malignant pleural effusion. Cancer Lett, 2019, 452: 244–53.
[96] Diehn M, Cho RW, Lobo NA, et al. Association of reactive oxygen species levels and radioresistance in cancer stem cells. Nature, 2009, 458: 780–3.
[97] Lewis ED, Wu D, Meydani SN. Age-associated alterations in immune function and inflammation. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2022, 118: 110576.
[98] Franceschi C, Bonafe M, Valensin S, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. Ann N Y Acad Sci, 2000, 908: 244–54.
[99] Fagiolo U, Cossarizza A, Scala E, et al. Increased cytokine production in mononuclear cells of healthy elderly people. Eur J Immunol, 1993, 23: 2375–8.
[100] Singh T, Newman AB. Inflammatory markers in population studies of aging. Ageing Res Rev, 2011, 10: 319–29.
[101] Roubenoff R, Harris TB, Abad LW, et al. Monocyte cytokine production in an elderly population: effect of age and inflammation. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 1998, 53: M20–6.
[102] Wu D, Marko M, Claycombe K, et al. Ceramide-induced and age-associated increase in macrophage COX-2 expression is mediated through up-regulation of NF-κB activity. J Biol Chem, 2003, 278: 10983–92.
[103] Liu T, Zhang L, Joo D, et al. NF-κB signaling in inflammation. Signal Transduct Target Ther, 2017, 2: 17023.
[104] Chen JM, Cui GH, Jiang GX, et al. Cognitive impairment among elderly individuals in Shanghai suburb, China: association of C-reactive protein and its interactions with other relevant factors. Am J Alzheimers Dis Other Demen, 2014, 29: 712–7.
[105] Ritzel RM, Crapser J, Patel AR, et al. Age-associated resident memory CD8 T cells in the central nervous system are primed to potentiate inflammation after ischemic brain injury. J Immunol, 2016, 196: 3318–30.
[106] Gate D, Saligrama N, Leventhal O, et al. Clonally expanded CD8 T cells patrol the cerebrospinal fluid in Alzheimer′s disease. Nature, 2020, 577: 399–404.
[107] Larbi A, Pawelec G, Witkowski JM, et al. Dramatic shifts in circulating CD4 but not CD8 T cell subsets in mild Alzheimer′s disease. J Alzheimers Dis, 2009, 17: 91–103.
[108] Goshen I, Kreisel T, Ounallah-Saad H, et al. A dual role for interleukin-1 in hippocampal-dependent memory processes. Psychoneuroendocrinology, 2007,

32: 1106–15.

[109] Petersen LE, Grassi-Oliveira R, Siara T, et al. Premature immunosenescence is associated with memory dysfunction in rheumatoid arthritis. Neuroimmunomodulation, 2015, 22: 130–7.

[110] Del Rey MJ, Valin A, Usategui A, et al. Senescent synovial fibroblasts accumulate prematurely in rheumatoid arthritis tissues and display an enhanced inflammatory phenotype. Immun Ageing, 2019, 16: 29.

[111] Baptista TSA, Petersen LE, Molina JK, et al. Autoantibodies against myelin sheath and S100β are associated with cognitive dysfunction in patients with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol, 2017, 36: 1959–68.

[112] Goronzy JJ, Matteson EL, Fulbright JW, et al. Prognostic markers of radiographic progression in early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum, 2004, 50: 43–54.

[113] Fulop T, Larbi A, Kotb R, et al. Immunology of aging and cancer development. Interdiscip Top Gerontol, 2013, 38: 38–48.

[114] Verschoor CP, Johnstone J, Millar J, et al. Blood $CD33^{+}HLA\text{-}DR^{-}$ myeloid-derived suppressor cells are increased with age and a history of cancer. J Leukoc Biol, 2013, 93: 633–7.

[115] Lee YH, Kim SR, Han DH, et al. Senescent T cells predict the development of hyperglycemia in humans. Diabetes, 2019, 68: 156–62.

[116] Hunsche C, Hernandez O, De la Fuente M. Impaired immune response in old mice suffering from obesity and premature immunosenescence in adulthood. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2016, 71: 983–91.

[117] Parisi MM, Grun LK, Lavandoski P, et al. Immunosenescence induced by plasma from individuals with obesity caused cell signaling dysfunction and inflammation. Obesity (Silver Spring), 2017, 25: 1523–31.

[118] Liang Z, Zhao Y, Ruan L, et al. Impact of aging immune system on neurodegeneration and potential immunotherapies. Prog Neurobiol, 2017, 157: 2–28.

[119] Liao H, Zheng J, Lu J, et al. NF-κB signaling pathway in rheumatoid arthritis: mechanisms and therapeutic potential. Mol Neurobiol, 2025, 62: 6998–7021.

[120] Petrascu FM, Matei SC, Olteanu GE, et al. Canonical NF-κB pathway as a central regulator of obesity-associated inflammation: a narrative review. Biomedicines, 2025, 13: 3050.

[121] Chow A, Perica K, Klebanoff CA, et al. Clinical implications of T cell exhaustion for cancer immunotherapy. Nat Rev Clin Oncol, 2022, 19: 775–90.

[122] He L, Han D, Zong F, et al. Recent progress in stem cell and immune cell-based interventions for aging and age-related disorders. Front Aging, 2025, 6: 1638168.

[123] Menasche P, Vanneaux V, Hagege A, et al. Transplantation of human embryonic stem cell-derived cardiovascular progenitors for severe ischemic left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol, 2018, 71: 429–38.

[124] Chang L, Fan W, Pan X, et al. Stem cells to reverse aging. Chin Med J (Engl), 2022, 135: 901–10.

[125] Miklosz A, Chabowski A. Adipose-derived mesenchymal stem cells therapy as a new treatment option for diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab, 2023, 108: 1889–97.

[126] Hogrebe NJ, Ishahak M, Millman JR. Developments in stem cell-derived islet replacement therapy for treating type 1 diabetes. Cell Stem Cell, 2023, 30: 530–48.

[127] Ramalingam S, Shah A. Stem cell therapy as a treatment for autoimmune disease-updates in lupus, scleroderma, and multiple sclerosis. Curr Allergy Asthma Rep, 2021, 21: 22.

[128] Shen Z, Huang W, Liu J, et al. Effects of mesenchymal stem cell-derived exosomes on autoimmune diseases. Front Immunol, 2021, 12: 749192.

[129] Wang R, Zhu T, Hou B, et al. An iPSC-derived exosome-pulsed dendritic cell vaccine boosts antitumor immunity in melanoma. Mol Ther, 2023, 31: 2376–90.

[130] Cho KA, Lee HJ, Jeong H, et al. Tonsil-derived stem cells as a new source of adult stem cells. World J Stem Cells, 2019, 11: 506–18.

[131] Ramos SA, Armitage LH, Morton JJ, et al. Generation of functional thymic organoids from human pluripotent stem cells. Stem Cell Reports, 2023, 18: 829–40.

[132] Xu J, Dong L, Xie X, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells improve thymus and spleen functions in D-galactose-induced aged mice. Sci Rep, 2025, 15: 9470.

[133] Kang HJ, Moon SY, Kim BK, et al. Recellularized lymph node scaffolds with human adipose-derived stem cells enhance lymph node regeneration to improve lymphedema. Sci Rep, 2023, 13: 5397.

[134] Berkowitz AL, Miller MB, Mir SA, et al. Glioproliferative lesion of the spinal cord as a complication of ″stem-cell tourism″. N Engl J Med, 2016, 375: 196–8.

[135] Willis GR, Fernandez-Gonzalez A, Anastas J, et al. Mesenchymal stromal cell exosomes ameliorate experimental bronchopulmonary dysplasia and restore lung function through macrophage immunomodulation.

Am J Respir Crit Care Med, 2018, 197: 104–16.
[136] Hayek SS, Zaha VG, Bogle C, et al. Cardiovascular management of patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: from pretransplantation to survivorship: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation, 2024, 149: e1113–27.
[137] Velardi E, Tsai JJ, van den Brink MRM. T cell regeneration after immunological injury. Nat Rev Immunol, 2021, 21: 277–91.
[138] Thompson HL, Smithey MJ, Uhrlaub JL, et al. Lymph nodes as barriers to T-cell rejuvenation in aging mice and nonhuman primates. Aging Cell, 2019, 18: e12865.
[139] Carrasco E, Gomez De Las Heras MM, Gabande-Rodriguez E, et al. The role of T cells in age-related diseases. Nat Rev Immunol, 2022, 22: 97–111.
[140] Kao FC, Hsu YC, Tu YK et al. Long-term use of immunosuppressive agents increased the risk of fractures in patients with autoimmune diseases: an 18-year population-based cohort study. Biomedicines, 2023, 11: 2764.
[141] Taylor AL, Watson CJ, Bradley JA. Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: mechanisms of action and therapeutic efficacy. Crit Rev Oncol Hematol, 2005, 56: 23–46.
[142] Yoshida S, Nakagami H, Hayashi H, et al. The CD153 vaccine is a senotherapeutic option for preventing the accumulation of senescent T cells in mice. Nat Commun, 2020, 11: 2482.
[143] Bharath LP, Agrawal M, Mccambridge G, et al. Metformin enhances autophagy and normalizes mitochondrial function to alleviate aging-associated inflammation. Cell Metab, 2020, 32: 44–55.e6.
[144] Yang J, Liu HC, Zhang JQ, et al. The effect of metformin on senescence of T lymphocytes. Immun Ageing, 2023, 20: 73.
[145] Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev, 2010, 2010: CD002967.
[146] Pollizzi KN, Powell JD. Regulation of T cells by mTOR: the known knowns and the known unknowns. Trends Immunol, 2015, 36: 13–20.
[147] Delgoffe GM, Kole TP, Zheng Y, et al. The mTOR kinase differentially regulates effector and regulatory T cell lineage commitment. Immunity, 2009, 30: 832–44.
[148] Mannick JB, Del Giudice G, Lattanzi M, et al. mTOR inhibition improves immune function in the elderly. Sci Transl Med, 2014, 6: 268ra179.
[149] Roark KM, Iffland PH 2nd. Rapamycin for longevity: the pros, the cons, and future perspectives. Front Aging, 2025, 6: 1628187.
[150] Soma M, Lalam S K. The role of nicotinamide mononucleotide (NMN) in anti-aging, longevity, and its potential for treating chronic conditions. Mol Biol Rep, 2022, 49: 9737–48.
[151] Nadeeshani H, Li J, Ying T, et al. Nicotinamide mononucleotide (NMN) as an anti-aging health product–Promises and safety concerns. J Adv Res, 2022, 37: 267–278.
[152] Chini CCS, Cordeiro HS, Tran NLK, et al. NAD metabolism: role in senescence regulation and aging. Aging Cell, 2024, 23: e13920.
[153] Gindri IM, Ferrari G, Pinto LPS, et al. Evaluation of safety and effectiveness of NAD in different clinical conditions: a systematic review. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2024, 326: E417–27.
[154] Singh A, Schurman SH, Bektas A, et al. Aging and inflammation. Cold Spring Harb Perspect Med, 2024, 14: a041197 .
[155] Coxib, traditional NTC, Bhala N, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. Lancet, 2013, 382: 769–79.
[156] Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. BMJ, 2011, 342: c7086.
[157] Bennett WM, Henrich WL, Stoff JS. The renal effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: summary and recommendations. Am J Kidney Dis, 1996, 28: S56–62.
[158] Barcena C, Valdes-Mas R, Mayoral P, et al. Healthspan and lifespan extension by fecal microbiota transplantation into progeroid mice. Nat Med, 2019, 25: 1234–42.
[159] Ahmadi S, Wang S, Nagpal R, et al. A human-origin probiotic cocktail ameliorates aging-related leaky gut and inflammation via modulating the microbiota/taurine/tight junction axis. JCI Insight, 2020, 5: e132055.
[160] Metris A, Walker AW, Showering A, et al. Assessing the safety of microbiome perturbations. Microb Genom, 2025, 11: 001405.
[161] Lelarge V, Capelle R, Oger F, et al. Senolytics: from pharmacological inhibitors to immunotherapies, a promising future for patients′ treatment. NPJ Aging, 2024, 10: 12.
[162] Thoppil H, Riabowol K. Senolytics: a translational bridge between cellular senescence and organismal

aging. Front Cell Dev Biol, 2019, 7: 367.

[163] Hickson LJ, Langhi Prata LGP, Bobart SA, et al. Senolytics decrease senescent cells in humans: preliminary report from a clinical trial of Dasatinib plus Quercetin in individuals with diabetic kidney disease. EBioMedicine, 2019, 47: 446–56.

[164] Yang Y, Jn-Simon N, He Y, et al. A BCL-xL/BCL-2 PROTAC effectively clears senescent cells in the liver and reduces MASH-driven hepatocellular carcinoma in mice. Nat Aging, 2025, 5: 386–400.

[165] Tavenier J, Nehlin JO, Houlind MB, et al. Fisetin as a senotherapeutic agent: evidence and perspectives for age-related diseases. Mech Ageing Dev, 2024, 222: 111995.

[166] Zheng L, He S, Wang H et al. Targeting cellular senescence in aging and age-related diseases: challenges, considerations, and the emerging role of senolytic and senomorphic therapies. Aging Dis, 2024, 15: 2554–94.

[167] Nieman DC, Wentz LM. The compelling link between physical activity and the body′s defense system. J Sport Health Sci, 2019, 8: 201–17.

[168] Simpson RJ, Kunz H, Agha N, et al. Exercise and the regulation of immune functions. Prog Mol Biol Transl Sci, 2015, 135: 355–80.

[169] de Oliveira GP, Kitoko JZ, de Souza Lima-Gomes P, et al. Glutamine therapy reduces inflammation and extracellular trap release in experimental acute respiratory distress syndrome of pulmonary origin. Nutrients, 2019, 11: 831.

[170] 王洁, 许惠仙. 营养治疗对ARDS病人肺-肠-免疫系统轴的影响. 肠外与肠内营养, 2025, 32: 113–8.
Wang J, Xu HX. The effect of nutritional therapy on the lung-gut-immune system axis in patients with ARDS. Parenter Enteral Nutr, 2025, 32: 113–8.

[171] Friese RS, Bruns B, Sinton CM. Sleep deprivation after septic insult increases mortality independent of age. J Trauma, 2009, 66: 50–4.

[172] Opp MR. Sleeping to fuel the immune system: mammalian sleep and resistance to parasites. BMC Evol Biol, 2009, 9: 8.

[173] Garbarino S, Lanteri P, Bragazzi NL, et al. Role of sleep deprivation in immune-related disease risk and outcomes. Commun Biol, 2021, 4: 1304.