

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.04.001

· 专家论坛 ·

免疫衰老及其相关疾病的防治

李忠^{1,2}, 白宗科³, 张丽伟⁴, 钱其军^{1,2} (1. 上海细胞治疗集团, 2. 上海细胞治疗研究院, 3. 上海白泽医学检验所, 上海 201805; 4. 中国药科大学, 江苏 南京 211198)



李忠 博士、教授。现任上海细胞治疗研究院副院长、中国医药生物技术协会精准医疗分会常委兼副秘书长, 兼任全国卫生产业企业管理协会转化医学产业分会理事、中国老年学和老年医学学会抗衰老分会委员、美国癌症免疫治疗协会会员, 国家基金委的评审专家,《中华肿瘤学杂志》、《中国肿瘤生物治疗杂志》、《中国医药生物技术》和 *Life Sci J* 等杂志的编委和审稿人。主要从事转化医学和细胞免疫治疗领域中肿瘤免疫治疗、肿瘤预防和抗衰老的应用研究, 主持2项国家自然科学基金项目、2项科技部重大研究计划子课题及上海市经济和信息化委员会课题等研究项目。先后在 *Science*、*Cell*、*Nat Cell Biol*、*Nat Commun*、*Curr Biol* 等杂志发表33篇论文, 2017年荣获上海市嘉定区高层次创新创业人才。



钱其军 博士、研究员、博士生导师, 国家杰出青年科学基金获得者。现任上海细胞治疗研究院院长、上海细胞治疗工程技术研究中心主任、上海吴孟超联合诺贝尔奖获得者医疗科技创新中心主任、上海细胞治疗集团总裁, 上海市优秀学科带头人、上海市领军人才、上海市“五一劳动奖章”获得者, 国家重点研发计划项目精准医疗专项首席科学家。兼任中国医药生物技术协会精准医疗分会等8个行业协会的副主任委员、5个全国性行业协会常委。主持国家科技重大专项、863项目、国家自然科学基金杰出青年项目及海外杰出青年项目、重大项目、重点项目和面上项目等国家级课题14项。获国家科技进步奖创新团队1项、省部级二等奖4项和三等奖3项; 获专利授权35项, 其中美国发明专利2项。在国内外知名期刊上发表论文150多篇, 其中SCI论文73篇。

[摘要] 遗传基因的表达和调控决定了机体的衰老过程。一般认为, 衰老是一个不可逆的过程。随着年龄的增长, 机体各器官包括免疫系统均会出现衰老的现象, 而免疫衰老又会继发多种与年龄相关的疾病, 例如肿瘤、心血管疾病、阿尔茨海默病和骨质疏松等。这些疾病直接或间接地影响了人们的生活质量和寿命。如何延缓衰老、维护免疫功能、保持健康已成为社会关注的热点。本文将从机体衰老、免疫衰老、免疫衰老相关疾病、衰老与肿瘤治疗和抗衰老与疾病治疗等方面, 探讨衰老与相关疾病、抗衰老的机制及其防治。

[关键词] 衰老; 细胞衰老; 免疫; 免疫衰老; 老年疾病; 预防; 治疗

[中图分类号] R339.3⁺8; R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)04-0341-10

Prevention and treatment of immunosenescence and its related diseases

LI Zhong^{1,2}, BAI Zongke³, ZHANG Liwei⁴, QIAN Qijun^{1,2} (1. Shanghai Cell Therapy Group, 2. Shanghai Cell Therapy Research Institute, 3. Shanghai Baize Medical Laboratory, Shanghai 201805, China; 4. China Pharmaceutical University, Nanjing, 211198, Jiangsu, China)

[Abstract] Expression and regulation of genetic genes determine the senescent process. Generally, aging has been regarded as an irreversible process. Along with age increasing, each organ of the body including immune system experiences senescence. Immunosenescence promotes the age-related diseases, such as tumor, cardiovascular diseases, Alzheimer's disease, osteoporosis, and so on. These diseases seriously affect the quality of human life and longevity. How to delay senility, maintain immune function, and keep a good health have become the hot points of social concerns. In this review, by discussing the aging, immunosenescence and its related diseases,

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (No.31471339); 国家科技重大专项资助项目 (No.2018ZX10302207-003-003)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No.31471339), and the Major National Science and Technology Projects (No.2018ZX10302207-003-003)

[通信作者] 李忠 (LI Zhong, corresponding author), E-mail: liz@shcell.com; 钱其军 (QIAN Qijun, co-corresponding author), E-mail: qian@shcell.com

aging and tumor treatment as well as anti-aging and disease treatment etc, we explore the mechanisms, prevention and treatment of senescence, senescence-related disease and anti-aging.

[Key words] aging; cellular aging; immunity; immunosenescence; senile disease; prevention; treatment

[Chin J Cancer Biother, 2020, 27(4): 341-350. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2020.04.001]

机体健康和衰老与免疫系统功能有着密切关系, 80%以上疾病与免疫失调有关。1962年美国病理学家WALFOD教授首次提出免疫与衰老的概念, 即免疫细胞及其功能随着年龄的增长会逐渐下降, 出现吞噬功能和细胞趋化性降低、免疫细胞及亚群数量改变, 产生特异性抗体能力下降等, 这些变化会增加感染风险、产生肿瘤和自身免疫性疾病^[1]。一般来说, 每个细胞均要经历增殖、分化、衰老和死亡。机体衰老(aging)指生物个体正常生理功能出现不可逆的衰退过程。人体衰老可表现为皮肤皱褶、头发花白、行动迟缓、相关激素分泌减少、记忆功能减退以及多种组织器官退行性变化等。细胞衰老(cellular senescence)是指具有增殖能力的细胞逐渐停止增殖、体积膨大、胞内颗粒物增多的过程。衰老细胞可分泌一些特定的细胞因子(如炎症因子)破坏细胞的微环境、影响其他正常细胞的功能。免疫衰老(immunosenescence)是指免疫系统因年龄增长而出现功能失调, 可表现为从对接种反应下降到介导抗肿瘤作用减弱, 从多发性炎症和组织损伤到自身免疫发生及丧失对持续感染的控制^[2]。免疫系统对组织损伤、外来病原体 and 衰老细胞能快速地启动清除和修复机制。但是当机体衰老并伴随免疫系统功能衰退时, 受损的衰老细胞不能及时被清除, 会导致脂肪酸、神经酰胺以及淀粉样蛋白等代谢产物堆积, 引起炎症发生^[3-4]; SPYCHALA等^[5]提出老年肠道隔离微生物菌群的能力下降, 使微生物易向周围组织转移而导致炎症发生。血管壁脂质沉着不能被免疫细胞清除, 会增加老年人动脉粥样硬化等心血管病(cardiovascular disease, CVD)的发病率。 β 淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)的累积, 可诱发阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)等其他神经退行性疾病^[6-7]。本文主要从机体衰老、免疫衰老、免疫衰老相关疾病、衰老与肿瘤治疗和抗衰老与疾病治疗等方面, 探讨了衰老与肿瘤为代表的相关疾病和抗衰老的机制及其防治。

1 机体衰老

机体衰老发生的机制是复杂的, 主要包括以下几种: (1)基因功能紊乱学说^[8]。机体受到外界环境影响, 引起细胞内DNA复制错误, 导致基因突变、端粒缩短、染色体改变, 引起细胞的衰老。(2)线粒体功能障碍学说^[9]。外界环境的毒性物质和内在因素引起

活性氧族(reactive oxygen species, ROS)升高、线粒体完整性和生物合成障碍、线粒体毒物兴奋效应下降等。(3)蛋白质稳态失衡学说^[10]。蛋白质稳态涉及多种机制, 如蛋白正确、稳定地折叠、热激蛋白家族活性、蛋白酶体或溶酶体的蛋白降解机制等, 高龄会导致失稳态。(4)端粒缩短。大部分体细胞缺乏端粒酶, 人和小鼠DNA复制和细胞正常衰老过程中端粒不断缩短。另外, 端粒与核蛋白形成复合体也使DNA修复机制很难识别DNA断裂。(5)表观遗传学改变。大量证据表明衰老伴有表观遗传学的改变, 包括组氨酸修饰、DNA甲基化、染色体重塑、转录异常、表观遗传变化的逆转等。(6)营养感知紊乱。胰岛素和胰岛素样生长因子途径、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)、腺苷5'-单磷酸活化蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)、乙酰化酶等的调控紊乱和活性改变, 降低了长寿与营养信号转导。(7)干细胞耗竭。多种类型与年龄有关的损伤会影响干细胞数量和功能, 干细胞耗竭则引起组织修复延迟或功能丧失。(8)细胞衰老, 即细胞周期持续停滞, 不再增殖。引起细胞衰老的原因很多, 其中INK4a/AR区域和p53调控起重要作用。(9)细胞间通讯发生变化。有证据表明年龄有关的变化发生在一种组织, 有可能引起其他组织发生类似的损伤; 炎症因子及其他因素如ROS通过细胞间隙进行传递, 所以细胞微环境改变可通过影响细胞间信号通讯而促进衰老发生。

2 免疫衰老

机体衰老伴随着免疫功能降低, 老年人免疫功能降低多起源于免疫衰老。与年轻人相比, 老年人的一个标志性特征就是他们外周血中初始CD8⁺T细胞的数量和比率显著减少, 而记忆性CD8⁺T细胞增多, 这可能的原因是机体长期暴露在抗原(包括肿瘤抗原、病原体或自身抗原)下, 初始细胞向记忆细胞的分化导致的^[11]。初始CD4⁺T细胞的比率下降比较轻微。外周树突状细胞(dendritic cell, DC)的数目也减少, Toll样受体(Toll-like receptors, TLR)介导的信号水平降低, 正向共刺激受体的配体分子CD80和CD86表达降低, 而程序性死亡受体-配体1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)的表达增加, 从而导致T细胞功能下降。

免疫细胞衰老常常伴随着细胞形态和功能的改变,进而对外界感染清除能力降低和容易发生过敏反应。免疫系统中主要的免疫细胞,如T淋巴细胞、B淋巴细胞以及巨噬细胞的功能均会出现老化的现象(表1)。随着年龄的增长,胸腺逐渐退化,脾脏记忆性T细胞增多,NK细胞、DC抗原提呈能力和IL-2释放都下降,骨髓自我修复能力下降、免疫细胞的释放减少,

中性粒细胞中N1/N2比值和巨噬细胞M1/M2比值均降低,导致免疫细胞对肿瘤的生长和转移无法起到有效的抑制作用。髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)是聚集在肿瘤间质中的一种免疫细胞,具有显著抑制免疫细胞应答的能力。FLORES等^[12]发现,与幼龄鼠相比,老龄鼠骨髓中MDSC的总体百分比显著增加,脾脏也呈现同样的趋势。

表1 免疫衰老引起免疫细胞数量和功能的变化

免疫细胞	增 加	减 少	文 献
T细胞	记忆T细胞,效应T细胞,Th2激活型细胞,Treg细胞	初始T细胞,细胞多样性,Th1激活型细胞,T细胞活性	[13]
B细胞	记忆B细胞,年龄相关B细胞	初始B细胞,细胞总数量,细胞多样性	[14]
NK细胞	细胞亚群数量	细胞溶解活性,细胞因子活性,单个细胞杀伤活性、信号转导能力,对细胞因子响应能力	[15-16]
APC	细胞因子产生能力	细胞总数量,抗原提呈能力,趋化性,吞噬能力	[17]

2.1 T细胞数量和功能的改变

胸腺是T淋巴细胞的发源地,能生成促进和诱导T细胞成熟分化的多种胸腺因子。25岁后胸腺逐渐萎缩,向外输出的初始T细胞数量逐渐减少,T细胞受体的多样性也下降。在20~105岁健康人免疫细胞亚群的研究中发现,在老年人群中,CD4⁺和CD8⁺T细胞中的初始T细胞减少,记忆性细胞和效应性细胞数量增高^[18],调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)数量增加,白介素-2(interleukin-2, IL-2)产生减少,IL-2的减少又进一步引起体内CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞数量的改变^[19]。

T细胞作用主要依赖于其表面所携带的T细胞受体(T cell receptor, TCR)。TCR是由α、β、γ和δ分子片段构成,其中95%的TCR受体由αβ组成,5%的TCR为γδ受体。虽然γδT细胞在体内含量较少,但在肿瘤细胞的杀伤过程中却发挥至关重要的作用^[20],老年期γδT细胞降低可能是肿瘤发生和难治愈的原因之一。TCR多样性依赖于胚系基因片段的组合多样性、VJ和VDJ重排的多样性、连接的精确性、核苷酸多样性以及α、β链组合的多样性等^[21]。TCR的多样性组成了一个庞大的TCR库,赋予了机体具有强大的抗原识别和应答能力,保证机体在复杂的环境中可以应对多变的外来抗原。然而,随着机体衰老的发生,TCR的多样性、活性和免疫应答能力下降,继而发生衰老相关性疾病^[22]。

T细胞受TCR、共刺激因子和免疫检查点的调控。例如,PD-1是一种表达在CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞等单核细胞表面的负反馈调节因子,与PD-L1结合可引起T细胞的免疫应答降低。衰老机体的CD4⁺T细胞

表面的PD-1表达升高,免疫应答灵敏度降低,所以肿瘤发生的风险增加。PD-1或者PD-L1抑制剂可以阻断该信号引起的T细胞功能的抑制,激活T细胞的杀伤作用^[23-24]。

2.2 B细胞多样性和功能的改变

B细胞作为体液免疫中重要成分,不仅能产生特异性抗体,而且能辅助其他免疫细胞发挥免疫功能。但是随着年龄的增加,机体出现前体B细胞和初始B细胞数量减少,效应B细胞数量增加,B细胞对于外来抗原的免疫应答和免疫球蛋白基因重排的能力也降低。主流观点认为,初始B细胞减少标志着免疫的衰老^[25]。研究^[26-28]发现,老年人外周初始B细胞减少可能与B细胞表面的CD23分子减少有关。在疫苗接种后7 d,分离年轻人和老年人B细胞,体外短期培养观察抗体产生量,发现老年B细胞产生的抗体明显少于年轻人,并且该抗体在中和病毒方面效果不佳。因此,老年衰老B细胞数量及功能的降低可引发体液免疫反应降低。另外,通过体外扩增外周血B细胞,回输“年轻”样的B细胞,成为改善老年B细胞衰竭患者的一种新的治疗策略^[29]。

2.3 抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC)抗原识别和提呈能力的改变

APC的重要功能是将内源性或者外源性抗原进行加工处理,再与MHC II结合提呈在APC细胞表面,传递给CD4⁺T细胞。APC是连接先天免疫和获得性免疫的纽带。DC是抗原提呈能力最强的细胞,在免疫应答和杀伤肿瘤细胞的过程中发挥至关重要的作用。然而,在老年人中DC分泌促炎细胞因子水平升高,抗炎细胞因子和免疫调节细胞因子水平降低,对自身

抗原的免疫反应也增强,导致了老年人免疫耐受下降和慢性炎症发生。AGRAWAL等^[30]研究发现,与源于年轻人的单核细胞来源的DC(monocyte-derived DC, MODC)相比,老年人的MODC对Lucifer染料和FITC-葡聚糖的吸收均有所下降,也即抗原摄取能力减弱,这可能会影响抗原的处理和提呈,从而影响衰老过程中T细胞的有效反应。研究TCR转基因小鼠模型发现,老龄小鼠中DC向引流淋巴结的迁移减少^[31]。虽然MODC的迁移受损,但其趋化因子受体CCR7水平在老年和年轻受试者中差别并无统计学意义。CCR7能够使DC迁移到淋巴器官的T细胞区域。另外,PI3激酶在协调先天吞噬细胞(如巨噬细胞)和DC的信号转导及囊泡运输中起重要作用^[32],而老年受试者MODC中PI3激酶的活性明显降低^[30]。

2.4 自然杀伤(natural killer, NK)细胞亚群数量和细胞表面分子表达谱的改变

NK细胞是先天免疫系统对病毒感染和异常细胞(包括肿瘤细胞)识别、清除的关键细胞,根据其表面分子CD56和CD16的表达水平不同,可分为不同的亚群:CD56染色较亮(bright)和染色较弱(dim)的NK细胞。未成熟的NK细胞CD56^{bright} NK细胞包括CD56^{bright} CD16⁻和CD56^{bright} CD16⁺细胞,约占外周血中NK细胞的10%;成熟的CD56^{dim} NK细胞包括CD56^{dim} CD16⁻和CD56^{dim} CD16⁺细胞,约占外周血中NK细胞的90%^[33]。老年人外周血中CD56^{bright} NK细胞比例会降低^[34],这可能是由于衰老个体骨髓造血干细胞的数量和功能变化导致骨髓来源的NK细胞减少所致^[35],但CD56^{dim} NK细胞亚群数量会随着年龄增长而增多,且男性多于女性^[36]。NK细胞亚群的重构有可能是导致适应性免疫和先天性免疫失调的原因之一。

NK细胞的总体细胞毒性在健康老年人体内并未显著下降,但每个NK细胞的活性与年轻人相比却有所降低。NK细胞活性降低表明,在老年人体内NK细胞受体的表达和或功能存在缺陷。CD16是NK细胞表达的一种IgG Fc低亲和性受体,能够诱导细胞毒颗粒的释放,产生抗体依赖性细胞毒性(antibody dependent cellular cytotoxicity, ADCC)。与健康青年人相比,老年人NK细胞表现出非常低的CD16依赖性细胞毒作用,并且CD16的表达和功能也发生改变^[37];老年人的NK细胞表面自然细胞毒受体(natural cytotoxicity receptor, NCR)表达也降低,如Nkp30和Nkp46,而青年人体内这两种受体都呈高水平表达^[38]。DNAM-1是一种属于免疫球蛋白超家族的激活或共刺激受体,可以在NK细胞中表达,老年人的NK细胞表型不同于青年人,这是由于衰老和某些情况,如细胞巨病毒(cytomegalovirus, CMV)感染

状态下,受体DNAM-1表达下降所致^[39]。所以,当衰老显著影响NK细胞的亚群分布和细胞表面受体数量时,机体的免疫应答将出现问题。

3 免疫衰老相关疾病

随着年龄的增长和免疫系统功能的降低,年龄相关疾病的发生风险与日俱增。2019年柳叶刀杂志发表关于中国人疾病死亡原因前10位的分别是卒中、缺血性心脏病、肺癌、慢性阻塞性肺病、肝癌、道路交通事故伤害、胃癌、AD、新生儿疾病和高血压性心脏病。除了道路交通事故伤害和新生儿疾病外,其他都是与衰老相关的疾病^[40]。在40岁以后肿瘤的发生率要比40岁以前的高出3~8倍。脑组织内Tau蛋白和A β 蛋白也随着年龄而逐渐沉积,引起胶质细胞的激活和神经炎症,最终发生AD^[41]。衰老机体内细胞内端粒酶活性降低、活性氧增加、内皮细胞衰老,引起血管和心脏功能改变,导致动脉粥样硬化和心力衰竭等疾病发生^[42]。此外,衰老引起机体内糖代谢酶和脂肪代谢酶活性降低、胰高血糖素和胰岛素代谢失衡,还会诱发糖尿病。本节主要介绍与衰老有关的疾病,如肿瘤、CVD、AD和骨质疏松症等。

3.1 肿瘤

目前关于肿瘤的发生有几种假说,包括基因突变、表观遗传、肿瘤干细胞和衰老等^[43-44]。PALMER等^[45]指出,胸腺萎缩可使肿瘤发生的风险提高,相反在某些胸腺不萎缩的动物(如鲨鱼)肿瘤的发病率不会随着年龄的增长而升高。这在一定程度上可以解释在肿瘤发病率上,女性肿瘤发病率低于男性,是由于女性胸腺的萎缩速度较慢的缘故。

细胞衰老可引起多种衰老相关因子的分泌,刺激白细胞浸润,引起正常细胞DNA损伤,诱发细胞突变和肿瘤发生。癌变过程诱导的细胞衰老是一种细胞自身防御反应,对预防肿瘤发生很重要^[46]。KANG等^[47]研究指出,当细胞内癌基因激活后,可启动细胞衰老程序,引起细胞生长停滞。同时,衰老的细胞通过分泌各种细胞因子和生长因子,使细胞进入无限增殖状态,成为肿瘤细胞。GONZALEZ-MELJEM等^[48]认为,机体的衰老伴随着细胞衰老,同时衰老细胞可以通过旁分泌作用促进肿瘤细胞增殖。另外,衰老细胞也可由邻近的肿瘤细胞诱导产生,参与维持肿瘤微环境和增加复发的风险^[49]。因此,检测癌前病变中的衰老细胞可作为肿瘤诊断和预后评估的指标,进一步清除衰老或突变细胞,有可能成为肿瘤预防和治疗的新途径。

3.2 CVD

随着全球人口老龄化的到来,与年龄相关的CVD

已成为影响健康寿命的首要因素。预计到2030年将有10亿人超过65岁,年龄在40~60岁的人中CVD发病率为38%,而85岁以上的人达83%^[50]。与年龄相关的CVD发生的可能机制之一是细胞衰老。受损细胞进入衰老过程,会持续退出细胞周期并出现衰老相关的分泌表型^[51],另外白细胞介素(IL-1 α 、IL-1 β 和IL-6)、趋化因子(IL-8和生长调控- α 蛋白)、成纤维细胞生长因子2(fibroblast growth factor-2, FGF-2)和肝细胞生长因子等,可加速血管结构与功能的改变,导致CVD的发生^[52]。

检测基因中编码区和非编码区的单核苷酸多态性可评估免疫系统功能失调的程度和冠状动脉疾病风险。例如,IL-6R功能性遗传变异体(Asp358Ala)拷贝数多则患冠状动脉疾病的风险降低,该突变与IL-6R mRNA水平或IL-6在单核细胞的数量无关^[53],而IL-6基因174G/C多态性则提示患冠状动脉疾病的风险增加^[54]。

年龄相关的生长激素表达下降,伴随而来的胰岛素样生长因子-1(insulin like growth factor-1, IGF-1)的缺乏会通过氧化还原失衡和炎症导致内皮细胞功能障碍、微血管稀疏和动脉粥样硬化。有证据表明,IGF-1可减轻动物模型中的动脉粥样硬化、改善动脉粥样斑块稳定性。另有研究发现,IGF-1生物活性的增加与动脉粥样硬化风险降低和CVD病死率降低有关,低表达IGF-1是缺血性心脏病病死率的预测指标^[55-56];轻度慢性炎症后由细胞因子和趋化因子介导的NF- κ B激活是内皮衰老的另一个原因^[57]。

随着年龄的增长,TLR在一些免疫细胞中的表达会降低,但是TLR4与趋化因子,如含CC序列的趋化因子配体2和细胞间黏附分子1同时在衰老的血管平滑肌细胞中上调,可能也与动脉粥样硬化的发展有关^[58]。

3.3 AD

AD是常见的老年痴呆性疾病。在AD发展的早期,小胶质细胞参与吞噬作用和A β 的清除,但是随着AD的发展,小胶质细胞功能受到损害、吞噬能力减弱、TLR4表达下降,同时抗炎性细胞因子分泌增多^[59]。对8 313例受试者(平均年龄61.1岁,56.9%为女性,其中664人在中位随访8.6年时出现痴呆)的研究中发现,粒细胞、血小板计数、粒细胞与淋巴细胞比率、血小板与淋巴细胞比率以及系统性免疫炎症指数的升高与痴呆风险增加相关^[60]。

AD主要的病理变化是A β 在大脑中沉积。近年研究^[61]发现,A β 沉积可导致慢性神经炎症、tau蛋白过度磷酸化以及突触和神经元的缺失,促使脑部萎缩和认知能力下降。A β 积累也会激活补体系统,引起神经元损伤和死亡。神经元分泌与A β 结合的C1q并

激活小胶质细胞上的C1q受体,从而促进对A β 的吞噬作用。A β 沉积物也可以激活小胶质细胞NLRP炎症体,从而导致IL-1 β 和IL-18的产生,激活神经炎症的级联反应^[62-63]。A β 沉积物还可通过与表面受体TLR2和TLR4结合激活小胶质细胞,小胶质细胞一旦被激活便会产生促炎性细胞因子和趋化因子,星形胶质细胞受到炎症信号的刺激会分泌C3, C3被裂解为C3b和C3a,从而补体肽C3a会招募外周免疫细胞迁移至大脑,加重炎症反应^[64]。

3.4 骨质疏松症

骨质疏松症是一种以骨量低和骨脆性增加为特征的疾病,是造成老年人死亡的主要原因。骨质疏松症现归因于不同的内分泌、代谢和机械性因素。一些临床和分子证据表明,慢性炎症会抑制骨质更新,诱发骨质疏松症^[65]。炎性细胞因子、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和IL-6在骨代谢中起重要的调控作用。骨细胞可以分泌FGF-23来调控骨代谢,凋亡的骨细胞释放NF- κ B配体的受体激活因子-L(receptor activator of NF- κ B ligand, RANK-L)、高迁移率族蛋白B1和促炎细胞因子刺激破骨细胞形成^[66]。

随着年龄增长而增加的IL-6会促进破骨细胞的分化和激活^[67],IL-6和IL-1(破骨细胞的另一种有效刺激剂)可加快特发性和绝经后骨质疏松症中骨吸收^[68-70]。TNF- α 刺激骨吸收并抑制骨形成^[71]。细胞因子(如IL-1和TNF- α)激活诱导型一氧化氮合酶(iNOS)途径,在体外抑制成骨细胞并促进其凋亡^[72]。TNF家族分子RANK-L及其受体RANK(NF- κ B配体的受体激活剂)是骨重塑的关键调节剂,TNF- α 通过激活NF- κ B和PI3K/Akt信号协同促进RANK-L诱导的破骨细胞形成^[73]。在免疫系统中,RANK-L由活化的T细胞产生,可以直接诱导破骨细胞生成,T细胞的系统和局部活化可直接通过表达RANK-L触发骨质疏松症,亦或通过诱导RANK-L表达促炎性细胞因子,间接引起骨质疏松症^[74]。这些发现为免疫系统和衰老相关疾病导致的骨质流失提供了分子依据。

4 衰老与肿瘤治疗

疾病的治疗和痊愈在很大程度上取决于免疫功能是否恢复正常。免疫系统对疾病治疗的应答快慢也决定了疾病恢复过程的长短和预后。值得注意的是,药物或治疗方式对免疫系统功能有可能造成损伤,进而影响机体健康的恢复和病程的发展。

4.1 常规肿瘤治疗与年龄的关系

常规肿瘤治疗的手段包括手术、化疗、放疗和靶向治疗等,这些治疗方法在一定程度上可以提高肿瘤

患者的生存率。通过收集2012-2015年1 383 066例不同年龄肿瘤患者,分析比较不同方式对于肿瘤治疗的效果发现,手术、化疗、放疗以及其他疗法对于肿瘤的疗效会随着年龄的增加而降低^[75]。一项英国的31 910例结直肠癌治疗数据显示,与年轻患者(<60岁)比,高龄结直肠癌患者(>60岁)接受手术治疗的几率显著下降,>80岁的患者化疗总体缓解率也下降^[76]。衰老引起机体抵抗力下降和造血功能降低,也限制了肿瘤治疗方法的选择和适应证。

4.2 肿瘤免疫治疗与年龄的关系

大量证据表明,免疫治疗是肿瘤治愈的希望,但是许多肿瘤免疫治疗疗效的临床前研究多在小鼠身上完成的,在年轻小鼠有效的免疫治疗方法在年老小鼠可能是无效的。考虑到肿瘤多发生在老年人,应该把年龄相关免疫失调纳入评价肿瘤免疫治疗中^[77]。

免疫检查点已成为肿瘤免疫治疗的重要靶点,至少有10种免疫检查点抑制剂上市(7种来自美国,3种来自中国)。有研究^[78]用Meta法分析了来自9个随机免疫检查点抑制剂的临床试验,5 265例患者以65~70岁为限,总生存率在较年轻组($HR=0.75$, $95\%CI=0.68\sim0.82$)和较老组($HR=0.73$, $95\%CI=0.62\sim0.87$)都有明显改善,但两者之间差异无统计学意义。在75岁以上的患者,抗PD-1抗体药并未延长患者的生存期。

尽管嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)或改造T细胞受体(T cell receptors, TCR)制备的杀伤性T细胞在治疗某些血液学恶性肿瘤方面表现出显著的疗效^[79],但到目前为止,年龄是否影响CAR-T疗效的临床试验尚未见报道。体外细胞培养发现,高龄自体CAR-T细胞产量明显少于低龄者(数据尚未发表)。另外,年老的DC抗原提呈能力的降低,也限制了细胞免疫治疗的疗效。

在老龄期,对免疫接种反应的效率通常比较低,常难以诱发长期的免疫保护,并且抗体滴度也减少。CMV是一种疱疹病毒,常见于60%~90%老年人。血清CMV阳性率与接种反应呈负相关性,已经感染CMV的小鼠能明显抑制对新抗原的反应,主要是由于初始CD8⁺T细胞向淋巴结迁移减少的缘故^[80]。

5 抗衰老与疾病治疗

通过增强机体免疫功能可以减少疾病的发生和维持机体状态的稳定。进一步来说,保护机体的免疫功能可起到抗衰老和延长寿命的作用。目前,关于保护免疫功能的方法主要有冻存免疫细胞、疫苗接种、抗衰老治疗等。

5.1 冻存免疫细胞

正如前面所叙述,体内免疫细胞的种类、数量和功能发生改变。如何才能在年老时保持像年轻时那样的免疫功能呢?冻存年轻时或健康时的免疫细胞可能是一个比较理想的方法。研究^[81]指出,冻存后的免疫细胞能稳定地表达细胞表面标志物,并能在体外培养后很快恢复冻存前的活力。现在已有很成熟的技术,能在体外复苏和扩增T细胞和NK细胞,开展细胞治疗^[82]。效应T细胞、NK细胞等复苏后,仍然具有良好的免疫细胞功能^[83-85]。所以,在年轻或健康时保存免疫细胞,在晚年可以用来抗衰老或在体外经过改造用于疾病治疗^[86]。CAR-T细胞就是将含有识别肿瘤抗原的单链抗体和共刺激因子的载体转入T细胞,使T细胞表面携带单链抗体,进入体内后可以与表达抗原的肿瘤细胞结合,产生细胞杀灭作用。因此,免疫细胞冻存和免疫细胞修饰技术正在并将对老年性肿瘤的治疗发挥积极的作用。除了冻存免疫细胞,还可以选择冻存干细胞或骨髓细胞。这些细胞在需要的时候,可以发挥治疗肿瘤、抗感染、抗衰老等改善机体健康的作用。

5.2 疫苗接种

老年人患流感的几率较高,原因之一可能是由于对流感疫苗的免疫应答降低的缘故^[87]。与年轻人相比,老年人免疫细胞抗原提呈、摄取和加工能力降低,效应T细胞的功能下降,导致疫苗接种和免疫应答速度明显降低^[88]。因此,需要对老年人采取多种形式的免疫增强疗法。

免疫增强治疗包括主动免疫和被动免疫两方面。主动免疫也称疫苗免疫(如肿瘤治疗性疫苗),通常采用灭活的肿瘤细胞碎片来激活体内CD4⁺和CD8⁺T细胞,抑制肿瘤细胞的生长。这些疫苗包括乙肝和丙肝疫苗、宫颈癌疫苗、流感疫苗和前列腺癌疫苗等。被动免疫通常指让机体免疫细胞在体外接受刺激、扩增和激活后再回输体内,从而起到增强免疫治疗效果的作用。

5.3 抗衰老治疗

衰老的过程虽然是不可逆的,但是随着对衰老机制的深入研究,采取相应的措施能够对衰老进程起到一定的延缓作用。抗衰老的方法包括抗氧化、热量限制、适当运动和细胞疗法等,这些方法对改善免疫衰老起积极的作用。研究^[89]发现,合理健康的饮食习惯可以保持老年人的身体健康和免疫系统的稳定。将年轻小鼠(12~15个月龄)的血液注入到老年小鼠体内发现可以逆转大脑中某些衰老迹象,此可能与年轻小鼠血液中含有大量的亚精胺有关^[90-91]。

一般来说,55岁后皮肤弹性开始降低,面部皱纹

增多,头发减少、变白,肌肉逐渐减少。研究80例中年和老年的皮肤和细胞发现,p16^{INK4a}阳性的表皮细胞数量与CD4⁺或CD8⁺T细胞免疫衰老无关,但真皮的p16^{INK4a}表达与CD4免疫衰老有明显关系^[92]。皮肤的衰老是年龄、性别、温度、湿度、光照、激素分泌水平等多因素综合作用的结果^[93]。皮肤的衰老程度与年龄呈现一定的正相关性,即老年人皮肤更容易出现衰老现象^[94]。此外,光老化、端粒酶激活和皮肤干细胞中某些致癌因子的突变也可能导致皮肤癌的发生发展。虽然有多种方法具有一定的改善皮肤皱纹的作用,如肉毒素注射、干细胞或血小板提取物填充、抗衰老药物等,但改善皮肤衰老最好与改善体内免疫平衡和免疫功能结合起来。

6 结 语

免疫健康,机体才真正健康。虽然人的寿命是有限的,但通过有效的方式增强免疫细胞活力、促进免疫平衡、增强抗病能力,就能减少老年人患病的概率。随着对衰老机制以及免疫衰老的深入研究,结合新的免疫调节技术、中西医结合方法、细胞疗法以及精准化个体检测分析,开发更多的抗衰老药物和免疫制剂,从而实现个性化健康定制,健康长寿的目标一定能实现。细胞的生长、衰老和死亡属于正常的细胞生活周期,衰老过程在机体不同的阶段发挥着不同的作用,它既可保护机体,也可诱发疾病的发生。但是免疫衰老的机制目前还不完全清楚,如什么是调控延缓衰老或逆转衰老的关键环节、干细胞再生对老年人免疫细胞功能的重建和治疗作用如何、以及抗衰老在衰老相关疾病临床治疗中的作用机制等。期待不久的将来,免疫衰老和抗衰老研究在揭示免疫调控疾病机制的基础上,开发出更多的、有效的方法和技术用于改善由衰老引起的各种疾病,为提高人们的健康水平做出积极贡献。

[参考文献]

- [1] AGARWAL S, BUSSE P J. Innate and adaptive immunosenescence [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2010, 104(3): 183-190. DOI: 10.1016/j.anai.2009.11.009.
- [2] PAWELEC G. Age and immunity: What is “immunosenescence”? [J]. *Exp Gerontol*, 2018, 105: 4-9. DOI:10.1016/j.exger.2017.10.024.
- [3] OVADYA Y, LANDSBERGER T, LEINS H, et al. Impaired immune surveillance accelerates accumulation of senescent cells and aging [J/OL]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 5435[2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6303397/>. DOI:10.1038/s41467-018-07825-3.
- [4] DALL'OLIO F, VANHOOREN V, CHEN C C, et al. N-glycomic biomarkers of biological aging and longevity: a link with inflammation[J]. *Ageing Res Rev*, 2013, 12(2): 685-698. DOI:10.1016/j.arr.2012.02.002.
- [5] SPYCHALA M S, VENNA V R, JANDZINSKI M, et al. Age-related changes in the gut microbiota influence systemic inflammation and stroke outcome[J/OL]. *Ann Neurol*, 2018, 84(1): 23-36[2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6119509/>. DOI:10.1002/ana.25250.
- [6] WANG S T, COLONNA M. Microglia in Alzheimer's disease: a target for immunotherapy[J]. *J Leukoc Biol*, 2019, 106(1): 219-227. DOI:10.1002/JLB.MR0818-319R.
- [7] OLANOW C W, SAVOLAINEN M, CHU Y P, et al. Temporal evolution of microglia and α -synuclein accumulation following foetal grafting in Parkinson's disease[J]. *Brain*, 2019, 142(6): 1690-1700. DOI:10.1093/brain/awz104.
- [8] OBERDOERFFER P, SINCLAIR D A. The role of nuclear architecture in genomic instability and ageing[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8(9): 692-702. DOI:10.1038/nrm2238.
- [9] KIM S J, MEHTA H H, WAN J X, et al. Mitochondrial peptides modulate mitochondrial function during cellular senescence[J/OL]. *Aging (Albany NY)*, 2018, 10(6): 1239-1256[2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6046248/>. DOI:10.18632/aging.101463.
- [10] KIKIS E A, GIDALEVITZ T, MORIMOTO R I. Protein homeostasis in models of aging and age-related conformational disease[J/OL]. *Adv Exp Med Biol*, 2010, 694: 138-159[2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3402352/>. DOI:10.1007/978-1-4419-7002-2_11.
- [11] PAWELEC G. Hallmarks of human “immunosenescence”: adaptation or dysregulation? [J]. *Immun Ageing*, 2012, 9: 15. DOI:10.1186/1742-4933-9-15.
- [12] FLORES R R, CLAUSON C L, CHO J, et al. Expansion of myeloid-derived suppressor cells with aging in the bone marrow of mice through a NF- κ B-dependent mechanism[J/OL]. *Aging Cell*, 2017, 16(3): 480-487[2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5418207/>. DOI:10.1111/ace.12571.
- [13] YE J, PENG G Y. Controlling T cell senescence in the tumor microenvironment for tumor immunotherapy[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2015, 4(3): e994398[2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4404789/>. DOI:10.4161/2162402X.2014.994398.
- [14] JOHNSON S A, CAMBIER J C. Ageing, autoimmunity and arthritis: senescence of the B cell compartment - implications for humoral immunity[J/OL]. *Arthritis Res Ther*, 2004, 6(4): 131-139[2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC464870/>. DOI:10.1186/ar1180.
- [15] LUTZ C T, QUINN L S. Sarcopenia, obesity, and natural killer cell immune senescence in aging: altered cytokine levels as a common mechanism[J/OL]. *Aging (Albany NY)*, 2012, 4(8): 535-546[2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3461341/>. DOI:10.18632/aging.100482.
- [16] SOLANA R, PAWELEC G, TARAZONA R. Aging and innate immunity[J]. *Immunity*, 2006, 24(5): 491-494. DOI:10.1016/j.immuni.2006.05.003.
- [17] TORTORELLA C, PISCONTI A, PIAZZOLLA G, et al. APC-dependent impairment of T cell proliferation in aging: role of CD28- and IL-12/IL-15-mediated signaling[J]. *Mech Ageing Dev*, 2002, 123(10): 1389-1402. DOI:10.1016/s0047-6374(02)00079-9.
- [18] BEKTAS A, SCHURMAN S H, SEN R, et al. Human T cell immunosenescence and inflammation in aging[J/OL]. *J Leukoc Biol*,

- 2017, 102(4): 977-988[2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5597513/>. DOI:10.1189/jlb.3RI0716-335R.
- [19] ZHENG S G, WANG J H, GRAY J D, et al. Natural and induced CD4⁺CD25⁺ cells educate CD4⁺CD25⁻ cells to develop suppressive activity: the role of IL-2, TGF-beta, and IL-10[J]. *J Immunol*, 2004, 172(9): 5213-5221. DOI:10.4049/jimmunol.172.9.5213.
- [20] SILVA-SANTOS B, MENSURADO S, COFFELT S B. $\gamma\delta$ T cells: pleiotropic immune effectors with therapeutic potential in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19(7): 392-404. DOI: 10.1038/s41568-019-0153-5.
- [21] ALCOVER A, ALARCÓN B, DI BARTOLO V. Cell biology of T cell receptor expression and regulation[J]. *Annu Rev Immunol*, 2018, 36(1): 103-125. DOI:10.1146/annurev-immunol-042617-053429.
- [22] GORONZY J J, WEYAND C M. Aging, autoimmunity and arthritis: T-cell senescence and contraction of T-cell repertoire diversity-catalysts of autoimmunity and chronic inflammation[J/OL]. *Arthritis Res Ther*, 2003, 5(5): 225-234[2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC193735/>. DOI:10.1186/ar974.
- [23] SHIMADA Y, HAYASHI M, NAGASAKA Y, et al. Age-associated up-regulation of a negative co-stimulatory receptor PD-1 in mouse CD4⁺ T cells[J]. *Exp Gerontol*, 2009, 44(8): 517-522. DOI:10.1016/j.exger.2009.05.003.
- [24] VAN DEN BROM R R H, VAN DER GEEST K S M, BROUWER E, et al. Enhanced expression of PD-1 and other activation markers by CD4⁺ T cells of young but not old patients with metastatic melanoma[J/OL]. *Cancer Immunol Immunother*, 2018, 67(6): 925-933 [2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5951899/>. DOI:10.1007/s00262-018-2148-6.
- [25] BUFFA S, BULATI M, PELLICANÒ M, et al. B cell immunosenescence: different features of naive and memory B cells in elderly[J]. *Biogerontology*, 2011, 12(5): 473-483. DOI: 10.1007/s10522-011-9353-4.
- [26] MATSUDA T, YANASE S, TAKAOKA A, et al. The immunosenescence-related gene Zizimin2 is associated with early bone marrow B cell development and marginal zone B cell formation[J/OL]. *Immun Ageing*, 2015, 12: 1[2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4343071/>. DOI:10.1186/s12979-015-0028-x.
- [27] COLONNA-ROMANO G, BULATI M, AQUINO A, et al. B cell immunosenescence in the elderly and in centenarians[J]. *Rejuvenation Res*, 2008, 11(2): 433-439. DOI:10.1089/rej.2008.0664.
- [28] VAN DER PUT E, SHERWOOD E M, BLOMBERG B B, et al. Aged mice exhibit distinct B cell precursor phenotypes differing in activation, proliferation and apoptosis[J]. *Exp Gerontol*, 2003, 38(10): 1137-1147. DOI:10.1016/j.exger.2003.07.003.
- [29] AVIVI I, ZISMAN-ROZEN S, NAOR S, et al. Depletion of B cells rejuvenates the peripheral B-cell compartment but is insufficient to restore immune competence in aging[J/OL]. *Aging Cell*, 2019, 18(4): e12959[2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6612643/>. DOI:10.1111/ace1.12959.
- [30] AGRAWAL A, AGRAWAL S, GUPTA S. Dendritic cells in human aging[J/OL]. *Exp Gerontol*, 2007, 42(5): 421-426[2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1909691/>. DOI: 10.1016/j.exger.2006.11.007.
- [31] LINTON P J, LI S P, ZHANG Y, et al. Intrinsic versus environmental influences on T-cell responses in aging[J]. *Immunol Rev*, 2005, 205: 207-219. DOI:10.1111/j.0105-2896.2005.00266.x.
- [32] AKSOY E, SAVEANU L, MANOURY B. The isoform selective roles of PI3Ks in dendritic cell biology and function[J/OL]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2574[2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6249308/>. DOI:10.3389/fimmu.2018.02574.
- [33] SOLANA R, CAMPOS C, PERA A, et al. Shaping of NK cell subsets by aging[J]. *Curr Opin Immunol*, 2014, 29: 56-61. DOI: 10.1016/j.coi.2014.04.002.
- [34] BORREGO F, ALONSO M C, GALIANI M D, et al. NK phenotypic markers and IL2 response in NK cells from elderly people[J]. *Exp Gerontol*, 1999, 34(2): 253-265. DOI: 10.1016/s0531-5565(98)00076-x.
- [35] CHIDRAWAR S M, KHAN N, CHAN Y L, et al. Ageing is associated with a decline in peripheral blood CD56bright NK cells[J/OL]. *Immun Ageing*, 2006, 3: 10[2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1702551/>. DOI:10.1186/1742-4933-3-10.
- [36] REED R G, AL-ATTAR A, PRESNELL S R, et al. A longitudinal study of the stability, variability, and interdependencies among late-differentiated T and NK cell subsets in older adults[J/OL]. *Exp Gerontol*, 2019, 121: 46-54[2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6482456/>. DOI:10.1016/j.exger.2019.03.006.
- [37] LE GARFF-TAVERNIER M, BÉZIAT V, DECOCQ J, et al. Human NK cells display major phenotypic and functional changes over the life span[J]. *Aging Cell*, 2010, 9(4): 527-535. DOI:10.1111/j.1474-9726.2010.00584.x.
- [38] ALMEIDA-OLIVEIRA A, SMITH-CARVALHO M, PORTO L C, et al. Age-related changes in natural killer cell receptors from childhood through old age[J]. *Hum Immunol*, 2011, 72(4): 319-329. DOI:10.1016/j.humimm.2011.01.009.
- [39] SÁNCHEZ-CORREA B, CAMPOS C, PERAA, et al. Age-associated alterations on natural killer cells in acute myeloid leukemia patients [M]/Handbook of Immunosenescence. Cham: Springer International Publishing, 2017: 1-24. DOI:10.1007/978-3-319-64597-1_140-1.
- [40] ZHOU M, WANG H, ZENG X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Lancet*, 2019, 394(10204): 1145-1158. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30427-1.
- [41] AMEMORI T, JENDELOVA P, RUZICKA J, et al. Alzheimer's disease: mechanism and approach to cell therapy[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(11): 26417-26451[2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4661820/>. DOI:10.3390/ijms161125961.
- [42] CHILDS B G, BAKER D J, WIJSHAKE T, et al. Senescent intimal foam cells are deleterious at all stages of atherosclerosis[J/OL]. *Science*, 2016, 354(6311): 472-477[2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5112585/>. DOI: 10.1126/science.aaf6659.
- [43] SANSREGRET L, VANHAESEBROECK B, SWANTON C. Determinants and clinical implications of chromosomal instability in cancer[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(3): 139-150. DOI:10.1038/nrclinonc.2017.198.
- [44] PRASETYANTI P R, MEDEMA J P. Intra-tumor heterogeneity from a cancer stem cell perspective[J/OL]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 41[2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5314464/>. DOI:10.1186/s12943-017-0600-4.
- [45] PALMER S, ALBERGANTE L, BLACKBURN C C, et al. Thymic

- involution and rising disease incidence with age[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(8): 1883-1888[2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5828591/>. DOI: 10.1073/pnas.1714478115.
- [46] SULLI G, ROMMEL A, WANG X J, et al. Pharmacological activation of REV-ERBs is lethal in cancer and oncogene-induced senescence[J/OL]. *Nature*, 2018, 553(7688): 351-355[2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5924733/>. DOI: 10.1038/nature25170.
- [47] KANG T W, YEVS A T, WOLLER N, et al. Senescence surveillance of pre-malignant hepatocytes limits liver cancer development[J]. *Nature*, 2011, 479(7374): 547-551. DOI:10.1038/nature10599.
- [48] GONZALEZ-MELJEM J M, APPS J R, FRASER H C, et al. Paracrine roles of cellular senescence in promoting tumorigenesis[J/OL]. *Br J Cancer*, 2018, 118(10): 1283-1288[2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5959857/>. DOI: 10.1038/s41416-018-0066-1.
- [49] SIEBEN C J, STURMLECHNER I, VAN DE SLUIS B, et al. Two-step senescence-focused cancer therapies[J/OL]. *Trends Cell Biol*, 2018, 28(9): 723-737[2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6102047/>. DOI:10.1016/j.tcb.2018.04.006.
- [50] ROGER V L, GO A S, LLOYD-JONES D M, et al. Heart disease and stroke statistics-2011 update: a report from the American Heart Association[J/OL]. *Circulation*, 2011, 123(4): e18-209[2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4418670/>. DOI:10.1161/CIR.0b013e3182009701.
- [51] CHILDS B G, DURIK M, BAKER D J, et al. Cellular senescence in aging and age-related disease: from mechanisms to therapy[J/OL]. *Nat Med*, 2015, 21(12): 1424-1435[2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4748967/>. DOI: 10.1038/nm.4000.
- [52] HERNANDEZ-SEGURA A, DE JONG T V, MELOV S, et al. Unmasking transcriptional heterogeneity in senescent cells[J/OL]. *Curr Biol*, 2017, 27(17): 2652-2660[2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5788810/>. DOI:10.1016/j.cub.2017.07.033.
- [53] IL6R GENETICS CONSORTIUM EMERGING RISK FACTORS COLLABORATION, SARWAR N, BUTTERWORTH A S, et al. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies[J/OL]. *Lancet*, 2012, 379(9822): 1205-1213[2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3316940/>. DOI:10.1016/S0140-6736(11)61931-4.
- [54] HOU H F, WANG C L, SUN F J, et al. Association of interleukin-6 gene polymorphism with coronary artery disease: an updated systematic review and cumulative meta-analysis[J]. *Inflamm Res*, 2015, 64(9): 707-720. DOI:10.1007/s00011-015-0850-9.
- [55] GOODMAN-GRUEN D, BARRETT-CONNOR E, ROSEN C. IGF-1 and ischemic heart disease in older people[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2000, 48(7): 860-861. DOI:10.1111/j.1532-5415.2000.tb04774.x.
- [56] RUIDAVETS J B, LUC G, MACHEZ E, et al. Effects of insulin-like growth factor 1 in preventing acute coronary syndromes: the PRIME study[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 218(2): 464-469. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.05.034.
- [57] UNGVARI Z, OROSZ Z, LABINSKY N, et al. Increased mitochondrial H₂O₂ production promotes endothelial NF-kappaB activation in aged rat arteries[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 293(1): H37-47. DOI:10.1152/ajpheart.01346.2006.
- [58] SONG Y, SHEN H, SCHENTEN D, et al. Aging enhances the basal production of IL-6 and CCL₂ in vascular smooth muscle cells[J/OL]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(1): 103-109[2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3241880/>. DOI:10.1161/ATVBAHA.111.236349.
- [59] MOLTENI M, ROSSETTI C. Neurodegenerative diseases: The immunological perspective[J]. *J Neuroimmunol*, 2017, 313: 109-115. DOI:10.1016/j.jneuroim.2017.11.002.
- [60] VAN DER WILLIK K D, FANI L, RIZOPOULOS D, et al. Balance between innate versus adaptive immune system and the risk of dementia: a population-based cohort study[J/OL]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 68[2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6441146/>. DOI:10.1186/s12974-019-1454-z.
- [61] SPANGENBERG E E, GREEN K N. Inflammation in Alzheimer's disease: Lessons learned from microglia-depletion models[J/OL]. *Brain Behav Immun*, 2017, 61: 1-11[2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5218993/>. DOI:10.1016/j.bbi.2016.07.003.
- [62] YIN J, ZHAO F P, CHOJNACKI J E, et al. NLRP3 inflammasome inhibitor ameliorates amyloid pathology in a mouse model of Alzheimer's disease[J/OL]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(3): 1977-1987[2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5585057/>. DOI:10.1007/s12035-017-0467-9.
- [63] ZHOU K R, SHI L G, WANG Y, et al. Recent advances of the NLRP3 inflammasome in central nervous system disorders[J/OL]. *J Immunol Res*, 2016, 2016: 9238290[2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5019917/>. DOI:10.1155/2016/9238290.
- [64] JEVTIC S, SENGAR A S, SALTER M W, et al. The role of the immune system in Alzheimer disease: Etiology and treatment[J]. *Ageing Res Rev*, 2017, 40: 84-94. DOI:10.1016/j.arr.2017.08.005.
- [65] GINALDI L, DI BENEDETTO M C, DE MARTINIS M. Osteoporosis, inflammation and ageing[J/OL]. *Immun Ageing*, 2005, 2: 14[2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1308846/>. DOI: 10.1186/1742-4933-2-14.
- [66] WANG T T, YU X J, HE C Q. Pro-inflammatory cytokines: cellular and molecular drug targets for glucocorticoid-induced-osteoporosis via osteocyte[J]. *Curr Drug Targets*, 2019, 20(1): 1-15. DOI: 10.2174/1389450119666180405094046.
- [67] KHOSLA S. Minireview: the OPG/RANKL/RANK system[J]. *Endocrinology*, 2001, 142(12): 5050-5055. DOI: 10.1210/endo.142.12.8536.
- [68] CENCI S, WEITZMANN M N, ROGGLIA C, et al. Estrogen deficiency induces bone loss by enhancing T-cell production of TNF-alpha[J/OL]. *J Clin Invest*, 2000, 106(10): 1229-1237[2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC381439/>. DOI:10.1172/JCI11066.
- [69] MANOLAGAS S C. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis[J]. *Endocr Rev*, 2000, 21(2): 115-137. DOI: 10.1210/edrv.21.2.0395.
- [70] PACIFICI R, RIFAS L, MCCracken R, et al. Ovarian steroid treatment blocks a postmenopausal increase in blood monocyte interleukin 1 release[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989, 86(7): 2398-2402[2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC286920/>. DOI:10.1073/pnas.86.7.2398.
- [71] JILKA R L, HANGOC G, GIRASOLE G, et al. Increased osteoclast

- development after estrogen loss: mediation by interleukin-6[J]. *Science*, 1992, 257(5066): 88-91. DOI:10.1126/science.1621100.
- [72] WEI S, KITAURA H, ZHOU P, et al. IL-1 mediates TNF-induced osteoclastogenesis[J/OL]. *J Clin Invest*, 2005, 115(2): 282-290 [2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC544608/>. DOI:10.1172/JCI23394.
- [73] ZHA L, HE L, LIANG Y J, et al. TNF- α contributes to postmenopausal osteoporosis by synergistically promoting RANKL-induced osteoclast formation[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2018, 102: 369-374. DOI:10.1016/j.biopha.2018.03.080.
- [74] EGHBALI-FATOURECHI G, KHOSLA S, SANYAL A, et al. Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women[J/OL]. *J Clin Invest*, 2003, 111(8): 1221-1230 [2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC152939/>. DOI:10.1172/JCI17215.
- [75] OKUYAMA A, HIGASHI T. Patterns of cancer treatment in different age groups in Japan: an analysis of hospital-based cancer registry data, 2012-2015[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2018, 48(5): 417-425. DOI:10.1093/jjco/hyy032.
- [76] HAYES L, FORREST L, ADAMS J, et al. Age-related inequalities in colon cancer treatment persist over time: a population-based analysis[J]. *J Epidemiol Community Health*, 2019, 73(1): 34-41. DOI: 10.1136/jech-2018-210842.
- [77] TOMIHARA K, CURIEL T J, ZHANG B. Optimization of immunotherapy in elderly cancer patients[J/OL]. *Crit Rev Oncog*, 2013, 18(6): 573-583 [2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3960499/>. DOI:10.1615/critrevoncog.2013010591.
- [78] NISHIJIMA T F, MUSS H B, SHACHAR S S, et al. Comparison of efficacy of immune checkpoint inhibitors (ICIs) between younger and older patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cancer Treat Rev*, 2016, 45: 30-37. DOI:10.1016/j.ctrv.2016.02.006.
- [79] LI D, LI X, ZHOU W L, et al. Genetically engineered T cells for cancer immunotherapy[J]. *Sig Transduct Target Ther*, 2019, 4: 35. DOI:10.1038/s41392-019-0070-9.
- [80] CROOKE S N, OVSYANNIKOVA I G, POLAND G A, et al. Immunosenescence and human vaccine immune responses[J/OL]. *Immun Ageing*, 2019, 16: 25 [2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6743147/>. DOI: 10.1186/s12979-019-0164-9.
- [81] FUJIWARA S, AKIYAMA M, YAMAKIDO M, et al. Cryopreservation of human lymphocytes for assessment of lymphocyte subsets and natural killer cytotoxicity[J]. *J Immunol Methods*, 1986, 90(2): 265-273. DOI:10.1016/0022-1759(86)90084-0.
- [82] VENKATARAMAN M. Effects of cryopreservation on immune responses: VI. An inexpensive method for freezing human peripheral blood mononuclear cells[J]. *J Clin Lab Immunol*, 1992, 37(3): 133-143.
- [83] GALEANO NIÑO J L, KWAN R Y, WENINGER W, et al. Antigen-specific T cells fully conserve antitumour function following cryopreservation[J/OL]. *Immunol Cell Biol*, 2016, 94(4): 411-418 [2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4840239/>. DOI:10.1038/icb.2015.105.
- [84] VENKATARAMAN M. Effects of cryopreservation on immune responses: VII. Freezing induced enhancement of IL-6 production in human peripheral blood mononuclear cells[J]. *Cryobiology*, 1994, 31(5): 468-477. DOI:10.1006/cryo.1994.1057.
- [85] VENKATARAMAN M. Effects of cryopreservation on immune responses: VIII. Enhanced secretion of interferon-Gamma by frozen human peripheral blood mononuclear cells[J]. *Cryobiology*, 1995, 32(6): 528-534. DOI:10.1006/cryo.1995.1055.
- [86] COSTANTINI A, MANCINI S, GIULIODORO S, et al. Effects of cryopreservation on lymphocyte immunophenotype and function[J]. *J Immunol Methods*, 2003, 278(1/2): 145-155. DOI:10.1016/s0022-1759(03)00202-3.
- [87] AKMATOV M K, RIESE P, MAY M, et al. Establishment of a cohort for deep phenotyping of the immune response to influenza vaccination among elderly individuals recruited from the general population[J/OL]. *Hum Vaccin Immunother*, 2017, 13(7): 1630-1639 [2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5512809/>. DOI:10.1080/21645515.2017.1299300.
- [88] VAN DUIN D, ALLORE H G, MOHANTY S, et al. Prevacine determination of the expression of costimulatory B7 molecules in activated monocytes predicts influenza vaccine responses in young and older adults[J]. *J Infect Dis*, 2007, 195(11): 1590-1597. DOI:10.1086/516788.
- [89] MARVENTANO S, GODO S, PLATANIA A, et al. Mediterranean diet adherence in the Mediterranean healthy eating, aging and lifestyle (MEAL) study cohort[J]. *Int J Food Sci Nutr*, 2018, 69(1): 100-107. DOI:10.1080/09637486.2017.1332170.
- [90] GAN K J, SÜDHOF T C. Specific factors in blood from young but not old mice directly promote synapse formation and NMDA-receptor recruitment[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(25): 12524-12533 [2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6589664/>. DOI:10.1073/pnas.1902672116.
- [91] ZHANG H L, ALSALEH G, FELTHAM J, et al. Polyamines control eIF5A hypusination, TFEB translation, and autophagy to reverse B cell senescence[J/OL]. *Mol Cell*, 2019, 76(1): 110-125.e9 [2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6863385/>. DOI: 10.1016/j.molcel.2019.08.005.
- [92] WAAIJER M E C, GOLDECK D, GUNN D A, et al. Are skin senescence and immunosenescence linked within individuals? [J/OL]. *Aging Cell*, 2019, 18(4): e12956 [2019-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6612632/>. DOI:10.1111/accel.12956.
- [93] BURKE K E. Mechanisms of aging and development-A new understanding of environmental damage to the skin and prevention with topical antioxidants[J]. *Mech Ageing Dev*, 2018, 172: 123-130. DOI: 10.1016/j.mad.2017.12.003.
- [94] DOBREV H. Application of Cutometer area parameters for the study of human skin fatigue[J]. *Skin Res Technol*, 2005, 11(2): 120-122. DOI:10.1111/j.1600-0846.2005.00090.x.

[收稿日期] 2019-12-30

[修回日期] 2020-03-02

[本文编辑] 党瑞山