

衰老对免疫系统的影响及其干预机制的研究进展

王秋懿综述, 靳建亮审校

【摘要】 随着全球人口老龄化趋势加重, 衰老相关疾病发病率日益增高, 衰老相关问题日益受到广泛重视。免疫系统是人体最重要的防御系统, 在衰老过程中免疫系统会逐渐出现变化。如何通过免疫调控的方式, 延缓衰老引起的病理变化, 降低衰老相关疾病的发病率, 是生命科学领域中正在深入研究的课题。文章从 T 细胞发育、免疫衰老及炎性衰老 3 方面系统地阐述衰老对免疫系统的影响。通过表观遗传调控、工程免疫细胞 CAR-T 细胞的应用、清除衰老 T 细胞、线粒体功能调节、衰老通路调节及胸腺移植 6 个方面为免疫系统对衰老进程的干预机制提供理论支持, 从炎性衰老对心、肺等重要组织器官的影响阐释炎性衰老对机体的作用机制, 探讨免疫系统与衰老关系研究的新进展, 提出增强老年人免疫功能及生活质量的新观念。

【关键词】 T 细胞发育; 免疫衰老; 炎性衰老; 干预; 治疗

【中图分类号】 R392 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2097-2768(2023)03-0311-06

【DOI】 10.16571/j.cnki.2097-2768.2023.03.017

Research progress on the impact of aging on immune system and its intervention mechanism

WANG Qiuyi reviewing, JIN Jianliang checking

(Department of Human Anatomy, Research Center for Bone and Stem Cells, Key Laboratory for Aging & Disease, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, Jiangsu, China)

【Abstract】 With the aging trend of the global population, the incidence of aging-related diseases is increasing, and aging-related issues have received more and more attention. The immune system is the body's most important defense system-and it undergoes gradual changes as we age. How to delay the pathological changes caused by aging and reduce the incidence of aging-related diseases through immune regulation is an ongoing research topic in the field of life sciences. This article systematically expounds the influence of aging on the immune system from three aspects: T cell development, immune aging, and inflammatory aging. Theoretical support is provided for the mechanism of immune system intervention in the aging process, through epigenetic regulation, application of engineered immune cells CAR T cells, elimination of senescent T cells, regulation of mitochondrial function, regulation of aging pathways and thymus transplantation. From the impact of inflammatory aging on important tissues and organs such as the heart and lungs, the review explains the mechanism of inflammatory aging on the body, and explores the new progress in the research on the relationship between the immune system and aging, to propose a new concept of enhancing the immune function and quality of life of the elderly.

【Key words】 T cells development; immunosenescence; inflamm-aging; intervention; therapy

0 引 言

衰老是指随着年龄增长, 机体出现多种生理性或病理性的变化, 各组织器官功能下降。衰老可引起机体多种病变。胸腺最早出现变化, 也最明显。胸腺从青春期开始即不断退化, 在中年时期完全被脂肪组织取代。作为 T 细胞分化、发育、成熟的主要器官, 胸腺功能降低, 产生的 T 细胞不断减少^[1]。同时, 老年人炎性因子明显变化, 发生炎症反应, 使老年人对于传染病的易感性增加^[2]。

基金项目: 国家自然科学基金 (82271614); “江苏高校‘青蓝工程’资助” (苏教师函[2020]10 号)

作者单位: 211166 南京, 南京医科大学人体解剖学系/骨与干细胞研究中心/衰老及相关疾病研究重点实验室 (王秋懿、靳建亮)

通信作者: 靳建亮, E-mail: jinjianliang@njmu.edu.cn

在衰老的过程中如何调节、增强免疫功能,减少老年人炎症性疾病发生的研究尚有待于系统深入的分析。T 细胞在免疫系统中起关键作用,本文主要就衰老对 T 细胞发育的影响以及 T 细胞功能衰退所致炎症反应的干预机制作一综述。

1 免疫系统与 T 细胞

1.1 T 细胞的发育和功能

1.1.1 胸腺中 T 细胞的分化 T 细胞在骨髓中产生,迁移到胸腺发育成熟,未分化的 T 细胞依据其 T 细胞受体(T cell receptor, TCR)分为 $\alpha\beta$ T 细胞和 $\gamma\delta$ T 细胞。 $\gamma\delta$ T 细胞从胸腺直接进入黏膜和皮下组织发挥作用, $\alpha\beta$ T 细胞识别由主要组织相容性复合物(major histocompatibility complex, MHC)提呈的蛋白质抗原,是介导机体特异性免疫调节的主要细胞,需在胸腺中经过一系列分化过程^[3]。

T 细胞祖细胞 CD4 和 CD8 表达均为阴性,称为 DN(双阴性)细胞。DN 期细胞以 CD44 和 CD25 的表达情况分为:DN1 期(CD44⁺CD25⁻),DN2 期(CD44⁺CD25⁺),DN3 期(CD44⁻CD25⁺)和 DN4 期(CD44⁻CD25⁻)^[4]。DN3 期的 T 细胞表面 TCR 的 β 链发生重排,与前 α 链形成前 T 细胞受体(pre-TCR),DN4 期的 T 细胞进一步分化为 CD4⁺CD8⁺T 细胞,此时 T 细胞重排 α 链,形成成熟的 TCR,并开始表达 CD3^[4]。经过阳性选择和阴性选择分化为 CD4⁺或 CD8⁺阳性 T 细胞,进入外周器官发挥作用。

1.1.2 不成熟的 T 细胞—— $\gamma\delta$ T 细胞 $\gamma\delta$ T 细胞也在免疫系统中发挥重要作用。先天性免疫是个体出生就具有的,可通过遗传获得,不针对某个特定异物抗原,也称非特异性免疫^[5]。而 $\gamma\delta$ T 细胞在机体中发挥的作用与先天性免疫类似,分布于肝脏,肠及其他上皮组织,根据不同的 V δ 基因片段和位置, $\gamma\delta$ T 细胞发挥不同的作用^[6]。

与 $\alpha\beta$ T 细胞不同, $\gamma\delta$ T 细胞不需通过 MHC 分子识别抗原。 $\gamma\delta$ T 细胞可识别胸腺上皮细胞(thymic epithelial cells, TECs)表达的 skint-1,对于胸腺细胞的成熟十分重要^[7];V δ 1⁺ $\gamma\delta$ T 细胞可识别 MHC 相关分子 MICA 和 MICB,使 $\gamma\delta$ T 细胞可不依赖于肿瘤相关的抗原发挥作用^[6]。

尽管 $\gamma\delta$ T 细胞在感染,肿瘤和自身免疫性疾病中的作用得到广泛认可,但是关于 $\gamma\delta$ T 细胞的胸腺内分化机制尚无确切研究。目前认为,弱 TCR 信号促进生成 $\alpha\beta$ T 细胞,强信号会诱导产生 $\gamma\delta$ T 细胞。较弱的 TCR 信号进一步促进表达 IL-17 的 $\gamma\delta$ T17 细胞生成^[8]。Sox13 和 Maf 可能通过下调

$\gamma\delta$ T 祖细胞中的 TCR 信号,驱动 $\gamma\delta$ T17 谱系分化中发挥作用^[8]。虽然关于 T 细胞发育的研究还只停留在初级阶段,但是这依旧为我们了解免疫系统功能提供了理论依据,也是我们探究衰老对免疫系统影响的重要基础。

2 衰老与免疫系统的变化

2.1 衰老与 T 细胞的变化 衰老导致免疫系统功能下降,这一变化被称为免疫衰老。免疫衰老最显著的变化之一是胸腺退化。胸腺需要持续输入骨髓祖细胞,衰老小鼠的造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSCs)表现出向淋巴细胞成熟的能力下降,因此老年小鼠中早期 T 细胞系祖细胞(early T lineage progenitors, ETPs)的数量更少,并表现为增殖和分化潜能降低,凋亡水平增加^[9]。

老年小鼠幼稚 T 细胞输出减少(CD44^{low}CD62L^{high}),记忆 T 细胞(CD44^{high}CD62L^{low})占比明显增加^[10]。在记忆 CD4⁺T 细胞中,表达 PD-1 和 CD153 的 T 细胞被称作衰老相关-T(SA-T)细胞,TCR 反应性因衰老而下降可归因于 SA-T 细胞比例的增加^[11]。将从幼鼠体内分离的幼稚 CD4⁺T 细胞转移至衰老小鼠,会发现幼稚 CD4⁺T 细胞稳态增殖,并向 SA-T 细胞转化这些细胞产生常规细胞因子的能力下降,却产生大量的促炎细胞因子和趋化因子^[12]。衰老细胞自发分泌炎症细胞因子和趋化因子,统称为衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP),在 SA-T 细胞中,SASP 的表达与 T 细胞表面分子的表达存在一定的相关性^[13]。

衰老过程中 T 细胞代谢改变:其一,T 细胞的细胞色素氧化酶缺失,使 T 细胞中线粒体活性氧(ROS)增高,氧化磷酸化(OXPHOS)水平降低,NF- κ B 活性增加,引起糖酵解激活,有利于增殖和细胞因子的合成^[14];其二,脂肪酸氧化(Fatty acid oxidation, FAO)为免疫细胞活动提供了能量,促炎细胞中更易出现脂肪酸合成和脂质积累,脂肪酸氧化明显下降^[15];其三,免疫细胞内的谷氨酰胺合成酶被过量的 ROS 氧化,使谷氨酸转化为谷氨酰胺的效率降低,促炎细胞被激活^[16]。然而是否可通过调节衰老后代代谢通路调控 T 细胞活动,还需要更深入的讨论研究。

T 细胞是细胞免疫的关键细胞,衰老首先诱导 T 细胞发育障碍,外周 T 细胞衰老表型增高,分泌促炎因子增多。T 细胞因衰老出现代谢障碍后,促炎通路被进一步激活,炎症被不断放大,形成恶性

循环。要想充分了解免疫衰老并进行防治, T 细胞可以作为一个主要的靶点。

2.2 衰老的表观遗传对免疫系统的影响 表观遗传学是指基因功能发生了可遗传的变化, 并最终导致了表型的变化, 主要的调节机制包括: DNA 修饰、组蛋白修饰、非编码 RNA 调控、染色质重塑等。衰老细胞中组蛋白普遍缺失, 且组蛋白激活和抑制失衡^[17]。基因组重排是调节免疫细胞生长的潜在机制, 这种机制由转录因子和染色质修饰协同调控; 后期为防止持续炎症造成的组织损伤, 负调控阶段占据主导地位^[18]。

表观遗传调控巨噬细胞的发育, 转录因子、组织特异性增强子和启动子都参与了巨噬细胞发育。以肝脏巨噬细胞库普弗细胞为例, TGF- β 和 Notch 配体分别激活 SMAD4 和 RBPJ, 进一步激活单核细胞中诱导巨噬细胞的决定因子, 如 LXR α ^[19]。树突状细胞(DCs)的发育也受到表观遗传的调控, 核因子 IL-3(Nfil3) 诱导的 Id2 抑制 Zeb2, 在 41 kb 处增强子上灭活 E 蛋白, 导致 32 kb 处增强子发挥作用, 形成成熟的树突状细胞^[20]。固有淋巴细胞可发挥天然免疫作用。以 NK 细胞为例, 其发育受转录因子的调控, 组蛋白 H2A 去泛素化酶 MYSM1 通过使组蛋白 K119 去泛素化, 在 Id2 基因启动子处与 Nfil3 结合, 促进 Id2 的转录, 调控 NK 细胞转录^[21]。

无论是衰老调控的 T 细胞免疫, 还是表观遗传调控先天免疫系统, 与免疫衰老密不可分的重要因素是炎症因子。炎症反应在免疫系统中的作用是一把双刃剑, 一方面有助于清除机体内有害的病原微生物, 但慢性炎症反应的积累又易导致多种疾病, 这引起对于炎症衰老的探讨研究。

3 衰老与炎症

3.1 炎症衰老机制 炎症衰老是指衰老过程中, 机体由于持续性的抗原刺激和压力诱导, 出现应对刺激能力下降, 促炎反应慢性进行性加重, 是免疫衰老最显著的后果之一。炎症衰老是对衰老网络理论和重塑理论的扩展: 衰老的网络理论认为衰老是由细胞和分子防御机制网络间接控制的; 而重塑理论则是指机体在对抗恶性损伤的过程中出现逐渐适应^[22]。当感染和组织损伤中的促炎因素被清除, 机体病理生理调节平衡状态恢复, 炎症反应就会消失。持续低强度刺激存在时, 炎症不能进入稳定的抗感染和组织损伤修复状态, 最终炎症持续发展^[23]。

目前关于炎症衰老的机制可以概括为: ①应激理论, 促炎状态可以帮助老年人处理慢性抗原应激

源产生的刺激, 但是过度的应激反应, 以及伴随出现的促炎反应, 最终导致炎症衰老^[24]; ②自噬理论, 自噬可去除细胞中的有害物质以维持稳态和正常代谢, 在衰老过程中, 自噬清除能力逐渐下降, 导致线粒体紊乱和异常蛋白质积累, 活性氧(ROS)增加, 激活 Nod 样受体 3(NLRP3), 引发炎症级联反应, 加速衰老^[25]; ③DNA 损伤理论, 持续端粒 DNA 和线粒体 DNA 损伤反应(DNA damage response, DDR), 可诱导 DNA 复制或翻译错误, 导致细胞衰老。衰老细胞的 DDR 激活有助于促炎分泌表型的增加, 加剧炎症衰老^[26]; ④干细胞衰老理论, 干细胞衰老是衰老的细胞基础, 促炎因子诱导细胞分泌大量炎症活性细胞因子, 抑制干细胞的再生能力, 干细胞功能失调, 微环境破坏, 最终衰老^[27]; ⑤细胞因子理论, 促炎因子在慢性炎症引起的炎症衰老中起重要作用, 促炎状态增加的重要原因是血液循环中促炎因子水平升高^[28]。

炎症衰老的起因在于抗炎和促炎的失衡。炎症因子在体内慢性累积, 为组织器官提供炎症环境, 这也是炎症衰老对人体器官产生影响的重要原因。

3.2 炎症衰老对组织器官的影响

3.2.1 炎症衰老对肺的影响 2020 年, 新型冠状病毒(2019-nCoV)席卷全球, 患有新型冠状病毒的患者表现出血清炎症介质“风暴”, 如 IL-6 和 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)的水平急剧升高。通过阻止细胞因子下游的免疫激活和炎症反应失调的治疗方式, 如针对 IL-6 受体(IL-6R)或 IL-6 的单克隆抗体, 从而改善严重的新冠肺炎^[29]。

COVID-19 患者出现严重的淋巴细胞减少症和中性粒细胞大量增加, 中性粒细胞的增加反映了与细胞因子有关的急性炎症反应, 淋巴细胞减少表明细胞介导的免疫反应有重大改变^[30]。COVID-19 患者中存在 SARS-CoV-2 特异性的 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞免疫应答, 然而细胞毒性 T 细胞反应的过度激活决定了 COVID-19 的严重性, CD8⁺T 细胞异常激活是严重 COVID-19 引起心脏损伤的一种潜在机制^[31]。

老年人对 COVID-19 表现出更强的易感性, 增龄相关的炎症衰老被认为是易感性增加的主要原因。衰老相关的 I 型干扰素(Interferon, IFN)应答受损是流感病毒复制增强的原因, SARS-CoV 可抑制 I 型 IFN 反应, 导致对病毒作用的 CD8⁺T 细胞反应不良^[32]。因此, 衰老相关的 I 型 IFN 反应减弱和直接病毒抑制作用可被看作关键的免疫机制, 使老年人对 SARS-CoV-2 的易感性增强。

3.2.2 炎性衰老对心脏的影响 健康成年小鼠的心脏包含所有主要白细胞,分布在心脏。心脏中基质细胞产生细胞因子、趋化因子和生长因子,可刺激白细胞做出反应,并表达可识别白细胞产物的受体:T细胞分泌的 IL-17,可刺激心脏成纤维细胞;巨噬细胞产生转化生长因子 β (TGF β),血管内皮生长因子(VEGF)和白细胞介素 10(IL-10),促进新血管发生以及炎症的消退^[33-34]。

随着年龄的增长,心脏的间质纤维化,炎症细胞及因子浸润,导致心脏疾病,降低心脏供血能力。衰老过程与心脏白细胞构成和数量变化相关:老年心脏中含有更多单核细胞衍生的巨噬细胞及 CD8⁺T 细胞^[35]。免疫系统因衰老发生变化,罹患心脏病风险也会增加,但是需要进一步研究以阐明这两种现象之间的联系。

以心肌梗塞为例,95%以上由中、老年人冠状动脉粥样硬化所致,冠状动脉粥样斑块破裂后,血小板在破裂的斑块表面聚集,形成血栓,突然阻塞冠状动脉管腔,导致心肌缺血坏死^[36]。在心肌梗塞局部缺血早期,坏死心肌释放损伤信号激活肥大细胞,引起脱颗粒并释放预先形成的促炎性细胞因子和血管活性物质,从而激活内皮细胞^[37]。在缺血性损伤后 24~96 h,由 Ly6c 募集的单核细胞从血液进入缺血的心脏组织,分泌促炎细胞因子和趋化因子,如 IL-23,驱动先天的 $\gamma\delta$ T 细胞产生 IL-17A。IL-17A 通过 CXC 趋化因子诱导中性粒细胞浸润,并通过调节凋亡蛋白与抗凋亡蛋白之比诱导心肌细胞死亡^[38]。

4 免疫系统衰老的干预机制

4.1 表观遗传调节免疫功能 如前所述,表观遗传调控对于免疫功能有重要影响。在对 T 细胞组蛋白修饰的研究中发现,抗原特异性 CD8⁺T 细胞从幼稚 T 细胞分化为记忆 T 细胞的过程中存在表观遗传变化,如激活型组蛋白 H3K4me3 修饰积累,以及抑制性组蛋白 H3K27me3 减少^[39]。

年龄相关的 DNA 甲基化可以通过调节免疫相关因子和免疫细胞类型的比例来促进免疫衰老。对新生儿和老年人的 CD4⁺T 细胞比较发现,总体 DNA 甲基化随年龄增长而下降^[40]。通过表观遗传调控,如组蛋白修饰或 DNA 甲基化,改善 T 细胞衰老情况,为免疫衰老治疗提供了新的理论依据。

4.2 工程免疫细胞——CAR T 细胞的应用 嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)是一种融合蛋白,包含源自抗体的单链可变片段(scFv)的细胞外靶结合域,以及含有 CD3z 的细胞内信号传导

域,与共刺激分子如 CD28, CD137, CD134 结合,使用基因转移技术将 T 细胞改造为表达 CAR 的 T 细胞能够通过 scFv 结合域特异性识别其靶抗原,以不依赖 MHC 的方式被激活^[41]。NK 细胞通过衰老细胞表面表达的 NKG2D 识别和杀死衰老细胞。同样,CAR-T 细胞也可靶向癌细胞上的特异性分子 NKG2D,具有巨大的抗癌治疗潜力。因此,通过工程 T 细胞识别衰老细胞表面的 NKG2D 配体清除衰老细胞,使免疫衰老治疗成为可能^[42]。

癌症疫苗也可应用于衰老细胞清除,虽然细胞衰老的标志物尚未确认,但衰老的细胞膜暴露于免疫细胞可能会引起免疫反应。衰老特异性抗原暴露于树突状细胞以及抗原提呈细胞,经过加工,被 T 细胞识别,最终达到清除衰老细胞作用^[43]。

4.3 清除衰老 T 细胞 衰老免疫细胞不断积累会引起免疫功能下降,并占用有能力的免疫细胞所需的免疫空间。T 细胞在抗原刺激下大量增殖,这一过程会因为衰老 T 细胞的存在受到抑制,通过去除衰老性免疫细胞可以增强免疫力^[43]。

一种方法是使用与磁珠相连的抗体来过滤血液,去除不需要的衰老免疫细胞;另一种方法是使用药物特异性杀死衰老免疫细胞或产生免疫细胞的衰老造血干细胞^[44]。药物靶向衰老干细胞使衰老的组织干细胞年轻化,恢复衰老免疫细胞的活力,逆转其有害表型,以改善免疫功能,可能比清除衰老细胞更有效。

4.4 线粒体功能调节 线粒体对于细胞的代谢和氧化还原平衡至关重要。线粒体内氧化反应过程中会产生活性氧(ROS),导致 DNA 损伤,端粒区域单链断裂,促进端粒的缩短和细胞衰老。mtDNA 受到 ROS 侵害,继而损伤氧化磷酸化功能,进一步增强了 ROS 的释放。过量的线粒体 ROS 可以作为信号分子,触发 p53/p21^{WAF1} 和 Rb/p16^{INK4a} 途径,导致细胞衰老和细胞周期停滞^[43]。

线粒体功能障碍也会影响正常的 T 细胞功能。相对于来自年轻人的 CD4⁺T 细胞,来自老年人的 CD4⁺T 细胞中被吞噬到自噬体中的功能障碍线粒体数量增加,这些有缺陷的线粒体可进一步引起炎症,使老年人免疫防御系统受损^[45]。因此清除功能障碍的线粒体可能会对 T 细胞衰老起到一定的补救作用,进而缓解免疫衰老。

4.5 衰老相关信号通路调节 衰老细胞的特征包括 DNA 损伤反应、衰老相关的 β -半乳糖苷酶(senescence-associated- β -gal, SA- β -gal)活性增强、细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinase,

CDK) 抑制剂 p16^{INK4a} 和 p21 的表达增加、衰老相关分泌表型和衰老相关异染色质的形成^[46]。p53 在细胞衰老的情况下会出现高表达, 而 Akt 和 p21 是 p53 诱导细胞衰老所必需的下游分子; 另外, AMPK 介导的 p38 信号传导通过抑制端粒酶活性、细胞增殖和细胞受体信号体分子的表达诱导 T 细胞的衰老^[47]。

针对信号通路的调控机制得到了极大的关注。如阻断 p38 和 PD-1 可以增强细胞增殖, 抑制 p38 MAPK 信号传导可以诱导衰老的 CD8⁺ T 细胞的自噬并增强端粒酶活性^[48]。通过抑制些信号通路延缓细胞衰老, 可以达到免疫衰老治疗的效果。

4.6 胸腺移植 对去胸腺小鼠进行胸腺移植, 可以支持小鼠 T 细胞的正常发育分化, 小鼠细胞免疫功能恢复。异种胸腺移植可能为艾滋病晚期患者或其他由于胸腺功能障碍引起的免疫缺陷性疾病等提供新的治疗手段。临床上, 胸腺移植主要针对由于原发性无胸腺症, 导致功能性 T 细胞缺乏而患有严重原发性免疫缺陷病的儿童^[49]。但是, 将年轻人的胸腺移植给老年人, 以此改变老年人的 T 细胞分化发育状态, 也有望成为免疫衰老一种治疗方法。

另一种方式则是通过 T 细胞祖细胞 (pro T) 移植改善胸腺退化。Pro T 细胞移植后, 宿主胸腺内 CD4 单阳性或 CD8 单阳性 T 细胞明显增多, pro T 细胞促进了胸腺中 T 细胞的重构^[50]。但是如何将 pro T 细胞疗法应用于临床, 仍有待进一步的探索。

5 结语与展望

我国已步入老龄化社会, 衰老相关疾病发病率增高, 这些疾病严重降低了老年人的生活质量, 也影响了社会发展, 加重我国的经济及医疗负担。

随年龄增长出现的免疫功能降低是导致老年人对病原微生物易感性增加的重要原因。从根本上增强老年人抵御病原体的能力, 提高老年人免疫功能至关重要。本文归纳了衰老对免疫系统的影响, 并从多个角度探讨了炎性衰老的作用机制, 分析了现阶段关于免疫衰老干预机制的可行性, 如 CAR-T 应用于肿瘤细胞的清除。胸腺移植可考虑作为免疫缺陷病的治疗途径。虽然目前尚不可能阻止免疫衰老的发生, 但是通过不断地研究和实践, 有望发现更多的延缓免疫衰老的方法和手段, 提高老年人群体的健康水平。

【参考文献】

[1] Elyahu Y, Monsonogo A. Thymus involution sets the clock of the

aging T-cell landscape: Implications for declined immunity and tissue repair[J]. *Ageing Res Rev*, 2020, 65: 1568-1581.

- [2] Barbé-Tuana F, Funchal G, Schmitz CR, *et al.* The interplay between immunosenescence and age-related diseases[J]. *Semin Immunopathol*, 2020, 42(5): 545-557.
- [3] Shinzawa M, Moseman EA, Gossa S, *et al.* Reversal of the T cell immune system reveals the molecular basis for T cell lineage fate determination in the thymus[J]. *Nat Immunol*, 2022, 23(5): 731-742.
- [4] Bao X, Qin Y, Lu L, *et al.* Transcriptional Regulation of Early T-Lymphocyte Development in Thymus [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 884569-884576.
- [5] Hillion S, Arleevskaya MI, Blanco P, *et al.* The Innate Part of the Adaptive Immune System [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2020, 58(2): 151-154.
- [6] Lee ST, Georgiev H, Breed ER, *et al.* MHC Class I on murine hematopoietic APC selects Type A IEL precursors in the thymus [J]. *Eur J Immunol*, 2021, 51(5): 1080-1088.
- [7] Xiang J, Qiu M, Zhang H. Role of Dendritic Epidermal T Cells in Cutaneous Carcinoma [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1266-1272.
- [8] Sagar, Pokrovskii M, Herman JS, *et al.* Deciphering the regulatory landscape of fetal and adult gammadelta T-cell development at single-cell resolution[J]. *EMBO J*, 2020, 39(13): e104159-104179.
- [9] Abdelfattah A, Davies AH, Clayfield L, *et al.* Gata2 haploinsufficiency promotes proliferation and functional decline of hematopoietic stem cells with myeloid bias during aging[J]. *Blood Adv*, 2021, 5(20): 4285-4290.
- [10] Kawata K, Suzuki T, Ozawa K, *et al.* Features of T-cell subset composition in a D-galactose-induced senescence mouse model [J]. *Exp Anim*, 2021, 70(3): 284-292.
- [11] Hironori Nakagami. Cellular senescence and senescence-associated T cells as a potential therapeutic target [J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2020, 20(2): 97-100.
- [12] Minato N, Hattori M, Hamazaki Y. Physiology and pathology of T-cell aging[J]. *Int Immunol*, 2020, 32(4): 223-231.
- [13] Yin K, Patten D, Gough S, *et al.* Senescence-induced endothelial phenotypes underpin immune-mediated senescence surveillance [J]. *Genes Dev*, 2022, 36(9-10): 533-549.
- [14] Wójcik P, Gęgotek A, Žarković N, *et al.* Oxidative Stress and Lipid Mediators Modulate Immune Cell Functions in Autoimmune Diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 723-743.
- [15] Almeida L, Dhillon-LaBrooy A, Carriche G, *et al.* CD4⁺ T-cell differentiation and function: Unifying glycolysis, fatty acid oxidation, polyamines NAD mitochondria[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 148(1): 16-32.
- [16] Palmieri EM, Menga A, Lebrun A, *et al.* Blockade of Glutamine Synthetase Enhances Inflammatory Response in Microglial Cells [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2017, 26(8): 351-363.
- [17] Pagiatakis C, Musolino E, Gornati R, *et al.* Epigenetics of aging and disease: a brief overview[J]. *Ageing Clin Exp Res*, 2021, 33(4): 737-745.

- [18] Cao X. Self-regulation and cross-regulation of pattern-recognition receptor signalling in health and disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(1): 35-50.
- [19] T'Jonck W, Guillems M, Bonnardel J. Niche signals and transcription factors involved in tissue-resident macrophage development[J]. *Cell Immunol*, 2018, 330: 43-53.
- [20] Seidman JS, Troutman TD, Sakai M, *et al.* Niche-Specific Reprogramming of Epigenetic Landscapes Drives Myeloid Cell Diversity in Nonalcoholic Steatohepatitis [J]. *Immunity*, 2020, 52(6): 1057-1074.
- [21] Zhang Y, Wang Y, Gao B, *et al.* USP22 controls iNKT immunity through MED1 suppression of histone H2A monoubiquitination [J]. *J Exp Med*, 2020, 217(5): 2218-2232.
- [22] Lu RJ, Wang EK, Benayoun BA. Functional genomics of inflamm-aging and immunosenescence[J]. *Brief Funct Genomics*, 2022, 21(1): 43-55.
- [23] Kimizuka Y, Katagiri W, Locascio JJ, *et al.* Brief Exposure of Skin to Near-Infrared Laser Modulates Mast Cell Function and Augments the Immune Response [J]. *J Immunol*, 2018, 201(12): 3587-3603.
- [24] Sprenger HG, MacVicar T, Bahat A, *et al.* Cellular pyrimidine imbalance triggers mitochondrial DNA-dependent innate immunity [J]. *Nat Metab*, 2021, 3(5): 636-650.
- [25] 胡琼源. 线粒体 DNA 在固有免疫调节中的研究进展[J]. *医学研究生学报*, 2017, 30(4): 432-435.
- [26] Qian W, Kumar N, Roginskaya V, *et al.* Chemoptogenetic damage to mitochondria causes rapid telomere dysfunction [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(37): 18435-18444.
- [27] Pinho S, Frenette PS. Haematopoietic stem cell activity and interactions with the niche[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(5): 303-320.
- [28] Smykiewicz P, Segiet A, Keag M, *et al.* Proinflammatory cytokines and ageing of the cardiovascular-renal system [J]. *Mech Ageing Dev*, 2018, 175: 35-45.
- [29] Kang S, Tanaka T, Narazaki M, *et al.* Targeting Interleukin-6 Signaling in Clinic [J]. *Immunity*, 2019, 50(4): 1007-1023.
- [30] Wang F, Nie J, Wang H, *et al.* Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia [J]. *J Infect Dis*, 2020, 221(11): 1762-1769.
- [31] Kang CK, Han GC, Kim M, *et al.* Aberrant hyperactivation of cytotoxic T-cell as a potential determinant of COVID-19 severity [J]. *Int J Infect Dis*, 2020, 97: 313-321.
- [32] Duong E, Fessenden TB, Lutz E, *et al.* Type I interferon activates MHC class I-dressed CD11b+ conventional dendritic cells to promote protective anti-tumor CD8+ T cell immunity [J]. *Immunity*, 2022, 55(2): 308-323.
- [33] McGeachy MJ, Cua DJ, Gaffen SL. The IL-17 Family of Cytokines in Health and Disease [J]. *Immunity*, 2019, 5(4): 892-906.
- [34] Podaru MN, Fields L, Kainuma S, *et al.* Reparative macrophage transplantation for myocardial repair: a refinement of bone marrow mononuclear cell-based therapy [J]. *Basic Res Cardiol*, 2019, 114(5): 34-52.
- [35] Wagner JUG, Dimmeler S. Cellular cross-talks in the diseased and aging heart [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2020, 138: 136-146.
- [36] 胡闽鑫, 宫剑滨. 急性 ST 段抬高型心肌梗死合并多支病变患者不同血运重建策略的比较 [J]. *医学研究生学报*, 2021, 34(4): 6-12.
- [37] Prabhu SD, Frangogiannis NG. The Biological Basis for Cardiac Repair After Myocardial Infarction: From Inflammation to Fibrosis [J]. *Circ Res*, 2016, 119(1): 91-112.
- [38] Wang Z, Bao H, Liu Y, *et al.* Interleukin-23 derived from CD16 (+) monocytes drives IL-17 secretion by TLR4 pathway in children with mycoplasma pneumoniae pneumonia [J]. *Life Sci*, 2020, 258: 118149-118157.
- [39] Yamada T, Nabe S, Toriyama K, *et al.* Histone H3K27 Demethylase Negatively Controls the Memory Formation of Antigen-Stimulated CD8+ T Cells [J]. *J Immunol*, 2019, 202(4): 1088-1098.
- [40] Wang C, Nawrot TS, Van Der Stukken C, *et al.* Different epigenetic signatures of newborn telomere length and telomere attrition rate in early life [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(11): 14630-14650.
- [41] Wang Z, Wu Z, Liu Y, *et al.* New development in CAR-T cell therapy [J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1): 53-64.
- [42] Driouk L, Gicobi JK, Kamihara Y, *et al.* Chimeric Antigen Receptor T Cells Targeting NKG2D-Ligands Show Robust Efficacy Against Acute Myeloid Leukemia and T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 580328-580345.
- [43] Burton DGA, Stolzing A. Cellular senescence: Immunosurveillance and future immunotherapy [J]. *Ageing Res Rev*, 2018, 43: 17-25.
- [44] Chang J, Wang Y, Shao L, *et al.* Clearance of senescent cells by ABT263 rejuvenates aged hematopoietic stem cells in mice [J]. *Nat Med*, 2016, 22(1): 78-83.
- [45] Callender LA, Carroll EC, Bober EA, *et al.* Mitochondrial mass governs the extent of human T cell senescence [J]. *Ageing Cell*, 2020, 19(2): e13067-13080.
- [46] Khosla S, Farr JN, Tchkonja T, *et al.* The role of cellular senescence in ageing and endocrine disease [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2020, 16(5): 263-275.
- [47] Zhang D, Shi R, Xiang W, *et al.* The Agpat4/LPA axis in colorectal cancer cells regulates antitumor responses via p38/p65 signaling in macrophages [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 24-37.
- [48] Henson SM, Lanna A, Riddell NE, *et al.* p38 signaling inhibits mTORC1-independent autophagy in senescent human CD8+ T cells [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(9): 4004-4016.
- [49] Kreins AY, Junghanns F, Mifsud W, *et al.* Correction of both immunodeficiency and hypoparathyroidism by thymus transplantation in complete DiGeorge syndrome [J]. *Am J Transplant*, 2020, 20(5): 1447-1450.
- [50] Singh J, Chen ELY, Xing Y, *et al.* Generation and function of progenitor T cells from StemRegenin-1-expanded CD34+ human hematopoietic progenitor cells [J]. *Blood Adv*, 2019, 3(20): 2934-2948.

(收稿日期:2022-05-24; 修回日期:2022-07-29)
(责任编辑:刘玉巧; 英文编辑:龙宝仪)