

• 专家述评 •

T细胞免疫衰老的研究进展

谭心怡 吕之晗 朱明昭

(中国科学院生物物理研究所感染与免疫重点实验室,中国科学院大学生命科学学院,北京 100049)

中图分类号 R392 文献标志码 A 文章编号 1000-484X(2023)06-1121-09

[摘要] 随着人口老龄化加剧,感染导致的发病率和病死率升高,老年人群肿瘤、自身免疫性疾病高发及疫苗接种效果变差,与适应性免疫系统功能受损密切相关。T细胞是适应性免疫系统的重要组成,介导细胞免疫并调控体液免疫。因此T细胞衰老的表型与机制及特异性针对衰老的免疫策略成为近年研究热点。本文将从T细胞“数量”和“质量”两个方面总结T细胞衰老的表型特征,进一步从细胞普遍衰老机制及T细胞独有衰老机制探讨T细胞衰老的机制,以期为免疫衰老机制深入研究与临床治疗提供新的思路。

[关键词] T细胞;免疫衰老;细胞衰老;衰老;表观遗传学;代谢

Research progress in mechanism of T cell senescence

TAN Xinyi, LYU Zhihan, ZHU Mingzhao. Key Laboratory of Infection and Immunity, Institute of Biophysics, Chinese Academy of Sciences, School of Life Sciences, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

[Abstract] With population aging, morbidity and mortality caused by infections increase, tumour and autoimmune diseases occur more frequently, and vaccination effectiveness declines. These phenomena, prevalent among the elderly, are closely associated with dysfunction of adaptive immune system. T cells are an essential component of adaptive immune system, mediating cellular immunity and regulating humoral immunity. Thus, phenotype and mechanism of T cell aging as well as strategies optimizing immunity among aged population have become popular research topics in recent years. This review will summarize hallmarks of T cell senescence based on "quantitative" and "qualitative" senescence of T cells and further discuss underlying mechanisms from general cell biological aspect and T cell-specific aspect, aiming to provide new ideas for exploring in-depth mechanisms and novel clinical treatment strategies for immune senescence.

[Key words] T cells; Immunosenescence; Cellular senescence; Aging; Epigenetics; Metabolism



谭心怡,2020年本科毕业于北京大学医学部医学实验专业,2021年考入中国科学院生物物理研究所细胞生物学专业,师从朱明昭研究员,硕士在读。目前主要从事T细胞分化的表观遗传学机制研究。



朱明昭,中国科学院生物物理研究所感染与免疫重点实验室研究员,课题组长,博士生导师,中国科学院大学岗位教授,兼任中国生物物理学会感染与免疫分会秘书长,中国免疫学会肿瘤免疫和生物治疗分会常委, *Science Bulletin* 编委。国家“杰出青年科学基金”获得者,药明康德生命化学研究奖“学者奖”获得者。主要从事淋巴器官的发育和功能、T细胞的发育和功能以及疫苗免疫学等方面的研究,在 *Nature*、*Nat Nanotechnol*、*Nat Commun*、*J Clin Invest*、*Elife*、*Cell Mol Immunol* 等期刊发表论文40余篇。



吕之晗,2021年本科毕业于中国科学院大学生物科学专业,同年考入中国科学院生物物理研究所细胞生物学专业,师从朱明昭研究员,硕士在读。目前主要从事T细胞活化的表观遗传学机制研究。

T细胞是免疫系统的重要组成,不仅介导适应性细胞免疫应答,还在体液免疫甚至固有免疫应答过程中发挥重要调控作用。已有充分证据表明小鼠和人类中T细胞群体组成及功能随个体年龄增长出现损伤与异常,T细胞衰老也被认为是免疫衰老的重要特征之一。T细胞衰老将损害机体免疫应答,导致其易患感染性疾病、抗肿瘤能力减弱、疫苗接种后难以产生免疫保护并更易发生组织炎症与自身免疫应答。

近十年来,生物技术,尤其是测序和组学相关技术进步为人们提供了探究T细胞衰老过程及具体机制的机会,T细胞衰老机制及优化年龄相关免疫策略已成为感染、肿瘤及自身免疫性疾病等多个领域研究热点。本文将从群体与细胞两方面总结T细胞衰老表型、探讨普遍性衰老诱因与T细胞特有的衰老机制,为免疫衰老机制研究与临床治疗新策略提供新的思路。

1 T细胞衰老表型

骨髓多能造血干细胞在骨髓中分化为淋巴样祖细胞并经血液循环进入胸腺,在胸腺中发育成熟为初始T细胞,后者输入外周淋巴器官,经T细胞受体(T cell receptor, TCR)识别抗原产生免疫应答,分化为效应T细胞和记忆T细胞。成熟的T细胞群体包括未经历抗原刺激的静息态初始(naïve)细胞亚群及主要由抗原诱导产生的效应(effecter)细胞与记忆(memory)细胞亚群。有效的T细胞免疫乃至整个适应性免疫系统不仅依赖于单个细胞功能稳态,还需各T细胞亚群间维持动态平衡。相应地,T细胞衰老既包括细胞个体水平的功能失调,又包括细胞群整体水平的亚群失衡。因此,将前者称为“质量衰老”,而用“数量衰老”指代后者。数量衰老在某些方面由质量衰老引起,两者共同导致个体层面的免疫功能损伤。

1.1 T细胞数量衰老 T细胞数量衰老主要表现为T细胞群体组成比例失衡与T细胞受体库(TCR repertoire)多样性降低。

1.1.1 T细胞群体组成比例失衡 衰老个体中初始T细胞亚群数量减少,记忆T细胞增加,导致比例失衡,是T细胞数量衰老最显著的表型之一^[1-2]。初始T细胞库的维持主要依赖于胸腺输出与外周初始T细胞稳态增殖^[3]。随着年龄增长,免疫系统中最突出且最早发生的变化之一为胸腺退化,导致胸腺输出的新生初始T细胞减少,进而使初始T细胞库维

持越来越依赖于外周初始T细胞稳态增殖^[4]。小鼠和人类初始T细胞库的主要维持方式不同:人初始T细胞几乎完全依赖于稳态增殖,而小鼠则主要依赖于胸腺输出。因此,初始T细胞绝对数在人类中相对稳定而在小鼠中随年龄降低^[5-7]。记忆细胞主要由初始T细胞在抗原诱导下产生;外周初始T细胞亦能由稳态增殖逐步偏向记忆表型。因此,记忆细胞比例失衡的另一个重要原因为初始T细胞向记忆表型不断转化^[1]。初始T细胞减少导致老年机体对病毒、肿瘤等新抗原的免疫应答强度以及免疫记忆能力低于年轻机体;记忆细胞积累则有助于抵抗反复接触的常见病原体,降低再次感染的发生率与严重性。此外,小鼠CD4⁺T细胞组学分析指出,随着年龄增长,一群异质性细胞群体在非淋巴组织逐渐积累,从不足1%提高至整个CD4⁺群体的30%,这群细胞包括免疫抑制性的耗竭细胞、活化的调节细胞(aTreg)与细胞毒性细胞,可能在衰老个体的免疫损伤与慢性炎症中发挥重要作用^[8]。

1.1.2 T细胞受体库多样性降低 成功的T细胞免疫不仅需要细胞数量的维持,还需要足够的T细胞受体库多样性以保证对新抗原的应答。T细胞在胸腺经历阳性选择和阴性选择后输出外周。随着年龄增长,胸腺退化,胸腺输出的新生初始T细胞减少,TCR多样性也随之降低。T细胞受体库多样性主要由特异性TCR数量及其细胞群克隆大小决定^[9]。TCR序列测序分析指出,30~70岁时,即使是健康老年人,体内TCR的β链多样性也将降低4~8倍^[10]。由于具有新特异性TCR的T细胞需要胸腺生成,而外周稳态T细胞增殖只会扩增现有T细胞克隆,因此胸腺输出新生T细胞减少与稳态增殖增加,导致受体库多样性降低^[11]。长期存在的慢性感染与肿瘤等将导致特异性T细胞克隆不成比例扩增,进而引起具有不同TCR的细胞群大小改变。单细胞测序和TCR测序证实,巨细胞病毒急性感染阶段,高亲和力TCR克隆优先扩增,而慢性感染阶段,高亲和力T细胞克隆由于细胞衰老而受抑制,低亲和力TCR克隆反而扩增^[12]。但随年龄增长,TCR库多样性降低,这种变化是否影响外来抗原识别还需进一步证实,能产生有效免疫保护所需的最小TCR库多样性亦有待探究。

1.2 T细胞质量衰老 T细胞质量衰老即与衰老相关的T细胞功能异常,是细胞个体层面的衰老体现。早期对衰老小鼠辅助性T细胞(Th)、细胞毒性T细胞与总CD4⁺T细胞的研究虽报道了信号转导、寿命

调节、活化后的增殖与细胞因子分泌等方面的缺陷,但相当一部分差异可能来自年龄相关T细胞亚群规模变化与初始细胞向记忆表型偏移^[13]。衰老的T细胞具有普遍的细胞衰老特征,包括端粒缩短、DNA损伤与经典衰老标志 β -半乳糖苷酶活性增强,亦表现出TCR共刺激受体CD27、CD28丢失与促炎细胞因子、KLRG1等终末分化标志上调,以及更进一步的活化、分化异常与耗竭(exhaustion)^[14]。

目前普遍接受的发育模型中,初始T细胞在外周淋巴组织由树突状细胞提供双信号激活,包括抗原肽-MHC复合物诱导的第一信号与共刺激分子配体(如CD28配体CD80/86等)诱导的第二信号。CD4⁺初始细胞随后在细胞因子诱导下分化为各种Th亚群,包括Th1/Th2/Th17/Tfh等,以及发挥免疫抑制作用的外周源性调节性T细胞(pTreg)。CD8⁺初始细胞则主要分化为细胞毒性T细胞。记忆细胞群体组成与来源较为复杂,但可大致分为偏向干细胞的中央记忆细胞与偏向外周效应细胞的效应记忆细胞两大类。

CD8⁺T与CD4⁺T细胞中均已观测到衰老相关的效应、增殖与分化缺陷。衰老个体外周血中黑色素瘤抗原Melan-A/MART-1特异性初始CD8⁺T细胞活化后克隆规模更小且穿孔素(perforin)与颗粒酶B(granzyme B)表达更低,导致肿瘤免疫应答退化^[15]。类似地,衰老个体中CD4⁺T细胞活化后I类干扰素敏感性降低^[16]。近年报道亦指出峰值扩增后抗原特异性CD4⁺T细胞加速丢失、循环滤泡辅助T细胞频率及功能降低与老年人较差的疫苗接种效果有关^[17-18]。

DNA与组蛋白共价修饰及转录因子时序性表达与激活蕴含了大量细胞生物学信息,称为表观遗传学密码。表观遗传学决定了T细胞分化与命运,可能是T细胞衰老的基础之一。CD8⁺T细胞组学研究指出衰老个体中初始细胞与中央记忆细胞在染色质可及性与转录因子结合基序利用上类似于更加分化的细胞,向记忆与效应样细胞偏移并丢失了部分初始与中央记忆样特征,可能导致自我更新与分化潜能的损伤^[19]。衰老的人CD4⁺初始细胞中,转录因子HELIOS表达丢失使IL-2信号通路过度激活,进而启动一系列转录因子表达,将细胞推向效应而非记忆方向,导致老年人免疫受损与组织炎症^[20]。

耗竭指T细胞由于慢性感染、癌症等原因长期暴露于抗原刺激下出现的失能状态。耗竭的T细胞

出现功能、代谢与表观遗传异常,并以PD-1、Tim-3、CD39、CD160、CD244等抑制性受体持续高表达为特征^[21-22]。耗竭使T细胞既不能有效清除抗原,亦无法形成免疫记忆,导致细胞免疫应答缺陷并利于肿瘤等病变细胞与慢性病原体等免疫逃逸。T细胞耗竭与衰老可能存在功能或机制上的联系。抑制性受体阳性细胞在衰老个体中积累并伴有衰老表型。如衰老小鼠耗竭样Tim-3⁺PD-1⁺CD8⁺T细胞增加,分泌并诱导其他CD8⁺T细胞分泌抑制性细胞因子IL-10^[23];年龄相关的PD-1⁺CD44^{hi}CD4⁺细胞则表现出复制衰老相关特征,包括Cdkn2b、Cdkn1a表达与细胞核衰老相关异染色质位点增加^[24]。人类中同样存在PD-1⁺与CD39⁺CD4⁺T细胞随年龄而积累^[25-26]。另一方面,一些耗竭分子标志已被发现直接参与人类T细胞衰老。老年人中TIGIT⁺CD8⁺T细胞比例更高并具有耗竭表型,而TIGIT敲除改善了其功能^[27]。WANG等^[28]则描述了年龄相关并具有典型衰老特征的CD244⁺CD160⁻CD8⁺T细胞亚群,其衰老表型可被抗CD244抗体部分逆转。T细胞耗竭与衰老可能存在机制上的重叠。

2 T细胞衰老的机制

T细胞衰老过程中既有普遍性因素参与,也存在T细胞相对独有的机制。初始与记忆细胞的外周稳态增殖及活化后的增殖与分化给T细胞施加了复制压力,带来普遍存在于有核细胞的衰老驱动因素,包括基因组不稳定性、表观遗传学改变、代谢损伤与蛋白质稳态丢失。另一方面,T细胞独特的分化与效应方式也使其面临胸腺退化、感染、炎症衰老与外周稳态带来的衰老威胁。此外,如前文所述,人类初始T细胞库维持依赖于外周稳态增殖,因此造血干细胞衰老对T细胞影响程度较低;而小鼠初始T细胞主要来源于胸腺中,T细胞受到造血干细胞衰老的影响较大^[1]。T细胞衰老的机制研究主要围绕以下几个方面展开。

2.1 基因组不稳定性 基因组不稳定性主要包括端粒缩短与DNA损伤导致的突变累积。突变在体细胞中普遍发生并随年龄积累,影响重要基因表达并使细胞功能失调;广泛存在的突变克隆阳性选择加速了功能突变与表型改变的积累,进而促进了衰老^[29]。细胞周期与DNA修复途径失调影响了峰值扩增后的抗原特异性CD4⁺T细胞库收缩,进而导致老年人较差的疫苗免疫效果,表明DNA损伤足以直接影响T细胞分化与功能^[18]。AMPK诱导的p38

MAPK通路驱动了人CD27⁺CD28⁺CD4⁺T细胞衰老,而DNA损伤应答激酶ATM介导了AMPK激活;抑制ATM活性在CD27⁺CD28⁺CD4⁺T细胞中阻止AMPK磷酸化^[30]。

真核生物DNA复制方式使每次细胞分裂均导致端粒缩短,而过短的端粒引发细胞周期停滞与细胞衰老^[31]。越来越多的证据提示了端粒在T细胞衰老中的作用。淋巴细胞端粒长度与端粒酶活性随分化程度升高而降低。老年人T细胞端粒酶活性全面低于年轻人,即使在初始细胞中,其端粒长度也仅相当于年轻人的终末分化细胞^[32]。老年人群体内部端粒与个体免疫直接相关。健康老年人的T细胞端粒更长,且在体外活化后增殖能力与端粒酶活性更高^[33]。进一步的细胞水平研究显示人类衰老(β -Gal⁺)CD8⁺T细胞出现端粒损伤,且衰老标志物CDKN2A、CDKN1A与macroH2A高表达^[34];而端粒酶缺陷小鼠的CD4⁺T细胞具有衰老表型,包括初始细胞库收缩、CD28⁺细胞减少、活化后IFN- γ 分泌增强并对IL-6更敏感^[35]。此外,端粒长度与T细胞克隆扩增能力直接相关^[36-37]。机制上,端粒损伤可启动DNA损伤应答,并通过p53抑制PGC-1 α 与NRF-1活性,引发线粒体损伤,导致T细胞衰老与凋亡^[38-39]。最近报道的一项工作描述了一种全新的对抗T细胞端粒缩短的机制。初始与中央记忆T细胞可在接受抗原刺激时从抗原呈递细胞(antigen-presenting cell, APC)获得含有端粒的囊泡,并将其中的端粒组装至自身染色体^[40]。端粒囊泡能够显著驱动T细胞扩增、高效清除过短端粒,最终驱动干细胞样长寿记忆细胞分化,提供长效免疫保护^[40]。因此,端粒与T细胞的命运可能存在更复杂的联系:一方面,T细胞通过内在的端粒修补途径对抗衰老;另一方面,APC以独立于端粒酶的方式决定T细胞寿命,而APC及其前体细胞衰老也将促进T细胞衰老。

2.2 表观遗传调控 表观遗传调控基因的表达并参与细胞生理学过程。表观遗传信息改变导致机体年龄相关疾病发生发展;表观遗传信息丢失亦将诱导细胞衰老^[41-42]。表观遗传学改变可在一定程度解释T细胞衰老。表观遗传变化随着T细胞活化和分化而发生;DNA甲基化与组蛋白修饰改变染色质开放程度,诱导相关基因激活与抑制,在细胞代际间决定并维持细胞身份^[43]。

DNA甲基化是一种常见的表观遗传学修饰,在不改变基因序列情况下抑制基因表达。哺乳动物DNA甲基化主要发生于CpG位点,而高CpG含量的序列称为CpG岛(CpG island, CGI)。CGI主要存在

于启动子附近,其中CpG位点通常处于非甲基化状态,CGI外的CpG位点则一般存在甲基化修饰。异常的随机DNA甲基化随衰老而积累,是衰老的生物学标志之一。随着年龄增长,人CD4⁺和CD8⁺细胞毒性T细胞DNA甲基化酶DNMT1表达降低,DNA甲基化程度也随之降低^[44-45]。此外,新生儿和百岁老人T细胞比较研究发现,相较于CD4⁺T细胞,CD8⁺T细胞年龄相关差异甲基化位点改变更多。这些甲基化位点与效应分子和转录调节基因表达相关,在T细胞分化中起重要作用^[46-47];其甲基化状态改变与衰老后细胞静息状态改变及初始T细胞-记忆细胞失调相关。

组蛋白N端尾部翻译后修饰可导致染色质可及性改变,调节基因表达。不同细胞亚群具有独特表观图谱。初始T细胞分化为记忆T细胞会发生染色质重塑,记忆T细胞中染色质开放和转录活化相关组蛋白修饰增加,异染色质相关组蛋白修饰如H3K27me3、H4K20me3和H3K9me2减少使记忆T细胞染色质较初始T细胞可及性增加。此外,CD8⁺T细胞染色质开放性改变较CD4⁺T细胞更为突出,CD8⁺初始T细胞中部分含有亮氨酸拉链结构域的基本转录因子(如BATF与AP-1)的结合位点染色质可及性增加^[48]。这些发现部分解释了随着年龄增长T细胞静息状态改变导致T细胞分化表型不同的原因。

miRNA是表观遗传学信息的另一个重要组成,是一类长度为20~24 nt的单链非编码RNA,可通过转录后的多种机制调节基因沉默,目前已有报道指出miR-21、miR-17-92和miR-155等在T细胞发育、成熟、分化、活化和衰老中发挥重要调控作用^[49]。如miR-181a在人类和小鼠T细胞中随着年龄增长而表达降低,条件性敲除miR-181a导致T细胞中DUSP6增加,引起衰老CD4⁺T细胞TCR敏感性降低、CD4⁺记忆T细胞TCR库缩小、CD8⁺T细胞抗病毒反应受损等多种衰老样表型^[50]。以上研究提示随着年龄增长,表观遗传学改变广泛参与T细胞衰老过程。

2.3 蛋白质稳态丢失 细胞内蛋白降解和回收主要由蛋白酶体和自噬介导,这两种系统中任何一个缺陷均可能导致T细胞衰老。

钙蛋白酶(Calpain)是一种降解蛋白的酶,早期曾认为其高度依赖于相对高浓度的钙离子,高浓度的钙离子在静息淋巴细胞中几乎不存在。但最近研究证明钙蛋白酶在人静息T细胞中存在持续活性。钙蛋白酶数量及活性在老年人中显著降低,并

伴随CD4⁺T和CD8⁺T细胞及B淋巴细胞减少^[51]。另一种蛋白酶三肽基肽酶Ⅱ(TPPⅡ)表达亦在老年人中降低。TPPⅡ缺乏与伊文思综合征(Evans's syndrome)患者原发性免疫缺陷相关,表现为CD8⁺T细胞过早进入免疫衰老,年轻患者出现类似于老年人的记忆细胞与T_{EMRA}细胞比例失调^[52]。另有研究指出,通过蛋白酶抑制剂损害蛋白酶体活性,可诱导CD4⁺T细胞衰老相关表型,而条件性敲除小鼠体内T细胞蛋白酶体亚基Rpn13引起的蛋白酶体降解能力损伤导致小鼠体内衰老相关PD-1⁺CD4⁺T细胞增加^[53]。

自噬可维持蛋白质稳态,是细胞内蛋白质稳态的中央调节器,在T细胞的TCR选择、分化与维持中发挥重要作用^[54]。随着年龄增长,细胞自噬能力由于一系列因素降低,而这种年龄依赖性降低也会影响T细胞。记忆T细胞和Treg较效应细胞对氧化磷酸化的依赖程度更高,易受自噬抑制,可能由于自噬对线粒体质量的调控。因此,自噬能力缺陷可能导致老龄机体的免疫记忆和耐受下降^[55]。

2.4 代谢损伤 T细胞活化与效应过程涉及优势代谢途径转变。静息的T细胞依赖氧化磷酸化供能,并在经抗原信号活化后转向利于快速获能与生物合成的有氧糖酵解、磷酸戊糖途径等代谢通路。代谢网络失调因此直接损害T细胞的存活与效应能力。代谢对T细胞衰老的影响已受到广泛关注,代谢损伤亦被认为与免疫功能随年龄自然降低有关,而线粒体占据了中心地位^[56-57]。

线粒体为细胞提供能量,并在其异常时引发炎症与死亡^[42];线粒体随年龄失能是细胞与个体衰老的重要原因。近年已逐步揭示了线粒体在T细胞功能与衰老中的重要作用。如与CD8⁺T细胞相比,CD4⁺T细胞衰老亚群随年龄累积速度更慢且表现出更轻的增殖与迁移缺陷,而这种差异是CD4⁺T细胞中线粒体数量与质量优势导致的;当采用鱼藤酮抑制线粒体功能时,CD4⁺T细胞表现出类似于CD8⁺T细胞的代谢表型与生长受阻^[58]。

作为哺乳动物中仅有的半自主细胞器,线粒体拥有类似于原核生物的闭环线粒体DNA(mtDNA)与核糖体,能够合成数种电子传递链蛋白;线粒体衰老因此受两方面影响。一方面,高复制率的mtDNA整体处于氧化环境,且缺乏保护性组蛋白与高效的修复机制,由此导致的突变直接影响线粒体功能^[42];另一方面,核基因组提供了线粒体绝大多数蛋白并调控线粒体动态,因此,线粒体功能也受细胞基因表达的影响。已有文献报道mtDNA突变对

抗病毒疗法后HIV感染者CD4⁺T细胞恢复的影响^[59];而在类风湿关节炎患者中,核基因编码的DNA修复酶MRE11A缺陷引起CD4⁺T细胞线粒体功能缺陷与mtDNA外泄,导致组织炎症与T细胞死亡^[60]。转录因子NRF1调节线粒体生物发生与呼吸链基因表达,其结合基序开放性降低是CD8⁺T细胞衰老的重要标志,引起氧化磷酸化受损^[19];另一个核编码转录因子TRAM缺陷使T细胞mtDNA丢失,偏向糖酵解代谢,并在T细胞水平与个体水平再现了衰老表型^[61]。此外,核基因组编码的代谢酶也能影响线粒体功能。神经酰胺合成酶CerS6在线粒体积累神经酰胺,诱导线粒体自噬并损害T细胞功能;CerS6表达则与衰老诱导的表观遗传学修饰有关^[62]。因此,多种原因导致的线粒体异常与损伤影响T细胞稳态与效应,并最终反映为个体层面的免疫保护低下与组织炎症。

线粒体是细胞的氧化中心,线粒体损伤不仅会借助外泄的mtDNA、细胞色素等诱导炎症与细胞死亡,还可能通过ROS等氧化剂引发核DNA损伤与核基因组稳定性丧失,导致细胞衰老。线粒体功能降低与CD8⁺T细胞端粒随年龄增长而缩短直接相关,而ROS清除剂抑制了端粒缩短^[63];衰老CD4⁺T细胞中的ROS引发DNA损伤,并通过AMPK-p38 MAPK通路进一步导致线粒体损伤与细胞增殖缺陷^[30,64]。但针对明星药物二甲双胍的研究指出,二甲双胍诱导的低水平ROS激活转录因子Nrf2表达并使肿瘤浸润CD8⁺T细胞转向糖酵解,利于细胞增殖与效应分子IFN- γ 产生^[65]。因此,线粒体ROS在T细胞中发挥双重作用,线粒体与T细胞衰老间亦可能存在更为复杂的联系。

2.5 胸腺退化 胸腺退化是免疫衰老的主要标志之一^[42]。胸腺负责初始T细胞发育、选择与输出,并通过分泌激素和细胞因子促进外周淋巴器官中T细胞发育,产生免疫效应^[66-67]。胸腺在胎儿时期开始发育,在儿童时期开始萎缩,青春期胸腺急剧萎缩,这一过程称为胸腺退化。胸腺退化主要表现为胸腺质量减少、胸腺组织结构紊乱与胸腺细胞减少^[14]。胸腺主要由胸腺细胞和胸腺基质细胞构成,而后者包含上皮细胞、成纤维细胞、巨噬细胞与树突状细胞。随着年龄增长,胸腺皮质区和髓质区减少,上皮细胞细胞结构和皮质-髓质交界区结构紊乱,成纤维细胞和脂肪细胞增加^[68]。随着衰老发生,造血干细胞从骨髓向胸腺迁移减少,早期T细胞祖细胞减少,胸腺细胞生成减少,导致胸腺细胞减少^[69]。胸腺对各种损伤敏感,如细胞减灭术治疗、

感染、感染性休克和移植植物抗宿主病引起的损伤^[70]。老化的胸腺上皮细胞中一些关键调节基因表达下调,FOXN1、成纤维细胞生长因子21(Fgf21)、IL-7、角质形成细胞生长因子(KGF)等显著减少,促进了年龄相关渐行性胸腺退化^[71]。胸腺在衰老过程中的渐进性退化与新生T细胞输出减少、TCR库多样性受限、T细胞减少、外周Treg增加、CD4⁺/CD8⁺T亚群比例改变相关,导致老年机体机会性感染风险增加,引起肿瘤复发及自身免疫病。

2.6 长期感染与炎症衰老 成熟的T细胞表达单一克隆的T细胞受体,被单一抗原特异性激活,个体中T细胞受体总和组成了T细胞受体库,均衡分布的TCR库是健全的适应性免疫所必需的。衰老个体中常出现TCR库偏倚,某些T细胞克隆急剧膨胀并抢占生态位,导致对其他抗原的免疫保护下降,这种现象主要由疱疹病毒(如EB病毒和巨细胞病毒)的潜伏性感染引发^[9]。近年研究报道了一类随年龄积累的CD45RA⁺终末分化效应记忆细胞亚群T_{EMRA},具有众多衰老特征,包括CD27与CD28丢失、端粒酶活性下降、增殖受损、线粒体失能、表达PD-1等耗竭与衰老标志^[9,58,64]。T_{EMRA}被鉴定为衰老细胞并可能预测个体免疫衰老,而巨细胞病毒感染相当程度上导致了T_{EMRA}积累^[9,58,72]。

另一类导致抗原长期存在的感染是主要由乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)与HIV引发的慢性感染。与潜伏性感染不同,慢性感染中病毒在体内持续暴露并不断激活免疫细胞,导致T细胞耗竭等功能异常。HCV慢性感染中CD4⁺T细胞效应增强,趋向分化为短寿命的促炎效应细胞并出现端粒DNA损伤与凋亡,这些表型至少部分由T细胞过度活化与TCR下游PI3K/Akt/mTOR信号过度激活导致^[73]。慢性感染还通过抑制拓扑异构酶破坏核基因组与mtDNA稳定性,引发DNA损伤、端粒截断与代谢异常,最终导致CD4⁺T细胞功能障碍与凋亡^[74-76]。

即使在未受慢性或潜伏性病毒侵袭的个体中亦存在随年龄发展的低水平炎症,以血液中高浓度的CRP、TNF等炎症细胞因子为特征,称为炎症衰老^[14]。炎症衰老至少部分由T细胞衰老导致。衰老T细胞免疫监视能力受损、清除衰老细胞能力下降;衰老细胞积累及其衰老相关分泌表型(SASP)促发慢性炎症^[77]。衰老导致的T细胞线粒体损伤与胞浆DNA累积则直接引发炎症衰老与自身免疫^[61,78]。炎

症环境降低T细胞对细胞因子的反应性,并通过干扰树突状细胞功能抑制T细胞应答^[79]。炎症细胞因子信号可能降低树突状细胞对刺激的响应^[9];JIMENEZ等^[80]证明CRP能够直接抑制骨髓来源树突状细胞产生并降低其对T细胞的活化能力。因此,衰老的T细胞推动了炎症衰老发生,后者又抑制了衰老个体的T细胞功能。

2.7 外周稳态 有效的T细胞免疫应答依赖于初始细胞与记忆细胞在外周的维持。静息T细胞在次级淋巴器官中接收存活信号,包括自身抗原诱导的低水平TCR信号(tonic信号)与细胞因子IL-7、IL-15^[1];感染、衰老等原因导致的存活信号通路受阻影响T细胞外周稳态。HIV与黄热病病毒(YFV)感染者中可观察到淋巴结纤维化导致的T细胞凋亡与耗竭,部分原因为淋巴结成纤维细胞网状细胞(FRC)来源IL-7缺陷^[81-82]。衰老T细胞中也发现了表观遗传学修饰导致的IL-7信号受阻。老年个体中,miRNA积累导致IL7R上游转录因子FOXO1水平下降,引起与初始CD8⁺T细胞丢失相关的IL-7R下调^[83];IL7R位点染色质可及性随年龄增长降低,是潜在的T细胞衰老标志^[84]。

外周稳态的另一体现为足够完整的初始T细胞库。小鼠初始T细胞主要来源于胸腺分化,稳态增殖仅在淋巴细胞减少的环境下发生;人类初始T细胞维持则几乎完全依赖于外周稳态增殖。稳态增殖随复制衰老与增殖优势导致的克隆偏倚,也会导致向记忆表型偏移与分化偏好性。小鼠CD8⁺T细胞稳态增殖后出现了CXCR3⁺亚群积累,在TCR刺激下促炎细胞因子IFN-γ与TNF-α水平更高;相似表型的细胞亚群在人类血液中亦有分布^[85]。与此相反,CD4⁺T细胞在稳态增殖后转向PD-1⁺/CD153⁺CD44⁺表型,具有Cdkn1表达等普遍的细胞衰老特征^[86]。

近年在小鼠与人类中均揭示了独特的CD44^{hi}CD49d^{lo}CD8⁺虚拟记忆T细胞(T_{VM}),由Tonic信号较强的细胞在稳态增殖中独立于抗原刺激产生^[87-93]。T_{VM}具有独特的介于固有免疫与适应性免疫间的表型特征,包括依赖于IL-15的旁观者(bystander)杀伤效应与TCR刺激后较弱的IFN-γ分泌,能够介导对外来抗原的迅速免疫保护并分化为T_{CM}、T_{RM}等经典记忆细胞^[89,92-93]。T_{VM}随年龄增长表现出TCR诱导增殖缺陷并具有衰老表型,其积累是年龄相关CD8⁺T细胞固有功能障碍的主要原因^[94]。

3 总结与展望

T细胞衰老是免疫衰老的重要组成。目前大量研究阐述了T细胞衰老表型变化及相关调控机制。但机制与表型的关联、影响因素间的联系以及各因素的相对重要性还需进一步阐明,以作为减弱、中断甚至逆转衰老过程的最佳靶标。此外,成熟T细胞定居于外周免疫器官,接受抗原刺激发生免疫应答,细胞生存微环境改变及环境信号差异也将导致T细胞功能改变。这也意味着对衰老相关T细胞功能障碍的研究需分别考虑衰老微环境的外在因素与衰老T细胞本身的内在因素。微环境的外在因素必然会转变为细胞本身的内在因素。因此,系统深入揭示二者的关系也成为当前备受关注的研究方向。此外,如何将基于T细胞衰老的基础研究用于临床相关疾病或疫苗免疫干预也是当前研究重点。随着老龄化社会的到来,深入研究T细胞免疫衰老并开展靶向干预对实现健康老龄化具有重要意义。

参考文献:

- [1] GORONZY J J, WEYAND C M. Mechanisms underlying T cell ageing[J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19 (9) : 573-583. DOI: 10.1038/s41577-019-0180-1.
- [2] THOME J J, GRINSPUN B, KUMAR B V, et al. Longterm maintenance of human naive T cells through *in situ* homeostasis in lymphoid tissue sites[J]. *Sci Immunol*, 2016, 1 (6) : eaah6506. DOI: 10.1126/sciimmunol. aah6506.
- [3] ZHANG H M, WEYAND C M, GORONZY J J. Hallmarks of the ageing T-cell system[J]. *FEBS J*, 2021, 288 (24) : 7123-7142. DOI: 10.1111/febs. 15770.
- [4] SATO Y, YANAGITA M. Immunology of the ageing kidney[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15 (10) : 625-640. DOI: 10.1038/s41581-019-0185-9.
- [5] DEN BRABER I, MUGWAGWA T, VRISEKOOP N, et al. Maintenance of peripheral naive T cells is sustained by thymus output in mice but not humans[J]. *Immunity*, 2012, 36 (2) : 288-297. DOI: 10.1016/j.jimmuni. 2012. 02. 006.
- [6] HOGAN T, GOSSEL G, YATES A J, et al. Temporal fate mapping reveals age-linked heterogeneity in naive T lymphocytes in mice[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112 (50) : E6917-E6926. DOI: 10.1073/pnas. 1517246112.
- [7] MOLD J E, REU P, OLIN A, et al. Cell generation dynamics underlying naive T-cell homeostasis in adult humans[J]. *PLoS Biol*, 2019, 17 (10) : e3000383. DOI: 10.1371/journal.pbio. 3000383.
- [8] ELYAHU Y, HEKSELMAN I, EIZENBERG-MAGAR I, et al. Aging promotes reorganization of the CD4 T cell landscape toward extreme regulatory and effector phenotypes[J]. *Sci Adv*, 2019, 5 (8) : eaaw8330. DOI: 10.1126/sciadv. aaw8330.
- [9] GORONZY J J, WEYAND C M. Successful and maladaptive T cell aging[J]. *Immunity*, 2017, 46 (3) : 364-378. DOI: 10.1016/j.jimmuni. 2017. 03. 010.
- [10] QI Q, LIU Y, CHENG Y, et al. Diversity and clonal selection in the human T-cell repertoire[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111 (36) : 13139-13144. DOI: 10.1073/pnas. 1409155111.
- [11] DAVENPORT M P, SMITH N L, RUDD B D. Building a T cell compartment: How immune cell development shapes function[J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20 (8) : 499-506. DOI: 10.1038/s4
- [12] 1577-020-0332-3.
- [12] SCHOBER K, VOIT F, GRASSMANN S, et al. Reverse TCR repertoire evolution toward dominant low-affinity clones during chronic CMV infection[J]. *Nat Immunol*, 2020, 21 (4) : 434-441. DOI: 10.1038/s41590-020-0628-2.
- [13] NIKOLICH-ŽUGICH J. The twilight of immunity: Emerging concepts in aging of the immune system[J]. *Nat Immunol*, 2018, 19 (1) : 10-19. DOI: 10.1038/s41590-017-0006-x.
- [14] MITTELBRUNN M, KROEMER G. Hallmarks of T cell aging[J]. *Nat Immunol*, 2021, 22 (6) : 687-698. DOI: 10.1038/s41590-021-00927-z.
- [15] BRICEÑO O, LISSINA A, WANKE K, et al. Reduced naïve CD8⁺T-cell priming efficacy in elderly adults[J]. *Aging Cell*, 2016, 15 (1) : 14-21. DOI: 10.1111/acel. 12384.
- [16] LI G, JU J, WEYAND C M, et al. Age-associated failure to adjust type I IFN receptor signaling thresholds after T cell activation[J]. *J Immunol*, 2015, 195 (3) : 865-874. DOI: 10.4049/jimmunol. 1402389.
- [17] HERATI R S, REUTER M A, DOLFI D V, et al. Circulating CXCR5⁺PD-1⁺ response predicts influenza vaccine antibody responses in young adults but not elderly adults[J]. *J Immunol*, 2014, 193 (7) : 3528-3537. DOI: 10.4049/jimmunol. 1302503.
- [18] QI Q, CAVANAGH M M, LE SAUX S, et al. Defective T memory cell differentiation after varicella zoster vaccination in older individuals[J]. *PLoS Pathog*, 2016, 12 (10) : e1005892. DOI: 10.1371/journal.ppat. 1005892.
- [19] MOSKOWITZ D M, ZHANG D W, HU B, et al. Epigenomics of human CD8 T cell differentiation and aging[J]. *Sci Immunol*, 2017, 2 (8) : eaag0192. DOI: 10.1126/sciimmunol. aag0192.
- [20] ZHANG H, JADHAV R R, CAO W, et al. Aging-associated HELIOS deficiency in naïve CD4⁺T cells alters chromatin remodeling and promotes effector cell responses[J]. *Nat Immunol*, 2023, 24 (1) : 96-109. DOI: 10.1038/s41590-022-01369-x.
- [21] MCLANE L M, ABDEL-HAKEEM M S, WHERRY E J. CD8 T cell exhaustion during chronic viral infection and cancer[J]. *Ann Rev Immunol*, 2019, 37 (1) : 457-495. DOI: 10.1146/annurev-immunol-041015-055318.
- [22] CANALE F P, RAMELLO M C, NÚÑEZ N, et al. CD39 expression defines cell exhaustion in tumor-infiltrating CD8⁺T cells[J]. *Cancer Res*, 2018, 78 (1) : 115-128. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2684.
- [23] LEE K A, SHIN K S, KIM G Y, et al. Characterization of age-associated exhausted CD8⁺T cells defined by increased expression of Tim-3 and PD-1[J]. *Aging Cell*, 2016, 15 (2) : 291-300. DOI: 10.1111/acel. 12435.
- [24] TAHIR S, FUKUSHIMA Y, SAKAMOTO K, et al. A CD153⁺ CD4⁺T follicular cell population with cell-senescence features plays a crucial role in lupus pathogenesis via osteopontin production[J]. *J Immunol*, 2015, 194 (12) : 5725-5735. DOI: 10.4049/jimmunol. 1500319.
- [25] FANG F, YU M, CAVANAGH MARY M, et al. Expression of CD39 on activated T cells impairs their survival in older individuals[J]. *Cell Rep*, 2016, 14 (5) : 1218-1231. DOI: 10.1016/j.celrep. 2016. 01. 002.
- [26] ZUELGARAY E, BOCCARA D, LY KA SO S, et al. Increased expression of PD1 and CD39 on CD3⁺CD4⁺ skin T cells in the elderly[J]. *Exp Dermatol*, 2019, 28 (1) : 80-82. DOI: 10.1111/exd. 13842.
- [27] SONG Y, WANG B, SONG R, et al. T-cell immunoglobulin and ITIM domain contributes to CD8⁺T-cell immunosenescence[J]. *Aging Cell*, 2018, 17 (2) : e12716. DOI: 10.1111/acel. 12716.
- [28] WANG X, WANG D, DU J, et al. High levels of CD244 rather than CD160 associate with CD8⁺T-cell aging[J]. *Front Immunol*, 2022, 13 : 853522. DOI: 10.3389/fimmu. 2022. 853522.
- [29] MARTINCORENA I, FOWLER J C, WABIK A, et al. Somatic mutant clones colonize the human esophagus with age[J]. *Sci*

- ence, 2018, 362 (6417) : 911-917. DOI: 10.1126/science. aau 3879.
- [30] LANNA A, HENSON S M, ESCORS D, *et al*. The kinase p38 activated by the metabolic regulator AMPK and scaffold TAB1 drives the senescence of human T cells[J]. *Nat Immunol*, 2014, 15(10):965-972. DOI: 10.1038/ni.2981.
- [31] ROSSILO F, JURK D, PASSOS J F, *et al*. Telomere dysfunction in ageing and age-related diseases[J]. *Nat Cell Biol*, 2022, 24(2): 135-147. DOI: 10.1038/s41556-022-00842-x.
- [32] FALI T, PAPAGNO L, BAYARD C, *et al*. New insights into lymphocyte differentiation and aging from telomere length and telomerase activity measurements[J]. *J Immunol*, 2019, 202(7) : 1962-1969. DOI: 10.4049/jimmunol. 1801475.
- [33] TEDONE E, HUANG E, O'HARA R, *et al*. Telomere length and telomerase activity in T cells are biomarkers of high-performing centenarians[J]. *Aging Cell*, 2019, 18 (1) : e12859. DOI: 10.1111/ace. 12859.
- [34] MARTINEZ-ZAMUDIO R I, DEWALD H K, VASILIOPOULOS T, *et al*. Senescence-associated β -galactosidase reveals the abundance of senescent CD8 $^{+}$ T cells in aging humans[J]. *Aging Cell*, 2021, 20(5):e13344. DOI: 10.1111/ace. 13344.
- [35] MATTHE D M, O-MTHOMA, SPERKA T, *et al*. Telomerase deficiency reflects age-associated changes in CD4 $^{+}$ T cells [J]. *Immun Ageing*, 2022, 19(1) : 16. DOI: 10.1186/s12979-022-0273-0.
- [36] ANDERSON J J, SUSSER E, ARBEEV K G, *et al*. Telomere-length dependent T-cell clonal expansion: A model linking ageing to COVID-19 T-cell lymphopenia and mortality[J]. *eBioMedicine*, 2022, 78:103978. DOI: 10.1016/j.ebiom. 2022. 103978.
- [37] NAJARRO K, NGUYEN H, CHEN G, *et al*. Telomere length as an indicator of the robustness of B- and T-cell response to influenza in older adults[J]. *J Infect Dis*, 2015, 212 (8) : 1261-1269. DOI: 10.1093/infdis/jiv202.
- [38] CAO D, ZHAO J, NGUYEN L N, *et al*. Disruption of telomere integrity and DNA repair machineries by KML001 induces T cell senescence, apoptosis, and cellular dysfunctions[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:1152. DOI: 10.3389/fimmu. 2019. 01152.
- [39] SCHANK M, ZHAO J, WANG L, *et al*. Telomeric injury by KML001 in human T cells induces mitochondrial dysfunction through the p53-PGC-1 α pathway[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11 (12):1030. DOI: 10.1038/s41419-020-03238-7.
- [40] LANNA A, VAZ B, D'AMBRA C, *et al*. An intercellular transfer of telomeres rescues T cells from senescence and promotes long-term immunological memory[J]. *Nat Cell Biol*, 2022, 24 (10):1461-1474. DOI: 10.1038/s41556-022-00991-z.
- [41] YANG J H, HAYANO M, GRIFFIN P T, *et al*. Loss of epigenetic information as a cause of mammalian aging[J]. *Cell*, 2023, 186(2):305-326. e27. DOI: 10.1016/j.cell. 2022. 12. 027.
- [42] LÓPEZ-OTÍN C, BLASCO M A, PARTRIDGE L, *et al*. Hallmarks of aging: An expanding universe[J]. *Cell*, 2023, 186(2) : 243-278. DOI: 10.1016/j.cell. 2022. 11. 001.
- [43] GORONZY J J, HU B, KIM C, *et al*. Epigenetics of T cell aging[J]. *J Leukoc Biol*, 2018, 104(4) : 691-699. DOI: 10.1002/JLB. 1R10418-160R.
- [44] REYNOLDS L M, TAYLOR J R, DING J, *et al*. Age-related variations in the methylome associated with gene expression in human monocytes and T cells[J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 5366. DOI: 10.1038/ncomms6366.
- [45] SUAREZ-ALVAREZ B, RODRIGUEZ R M, SCHLANGEN K, *et al*. Phenotypic characteristics of aged CD4(+) CD28(null) T lymphocytes are determined by changes in the whole-genome DNA methylation pattern[J]. *Aging Cell*, 2017, 16(2):293-303. DOI: 10.1111/ace. 12552.
- [46] HEYN H, LI N, FERREIRA H J, *et al*. Distinct DNA methylomes of newborns and centenarians[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012,109(26):10522-10527. DOI:10.1073/pnas. 1120658109.
- [47] TSEREL L, KOLDE R, LIMBACH M, *et al*. Age-related profiling of DNA methylation in CD8 $^{+}$ T cells reveals changes in immune response and transcriptional regulator genes[J]. *Sci Rep*, 2015, 5:13107. DOI: 10.1038/srep13107.
- [48] CHEUNG P, VALLANIA F, WARSINSKE H C, *et al*. Single-cell chromatin modification profiling reveals increased epigenetic variations with aging[J]. *Cell*, 2018, 173 (6) : 1385-1397. e14. DOI: 10.1016/j.cell. 2018. 03. 079.
- [49] KROESEN B J, TETELOSHVILI N, SMIGIELSKA-CZEPIEL K, *et al*. Immuno-miRs: Critical regulators of T-cell development, function and ageing[J]. *Immunology*, 2015, 144(1) : 1-10. DOI: 10.1111/imm. 12367.
- [50] KIM C, JADHAV R R, GUSTAFSON C E, *et al*. Defects in antiviral T cell responses inflicted by aging-associated miR-181a deficiency[J]. *Cell Rep*, 2019, 29(8) : 2202-16. e5. DOI: 10.1016/j.celrep. 2019. 10. 044.
- [51] WITKOWSKI J M, MIKOSIK A, BRYL E, *et al*. Proteodynamics in aging human T cells-the need for its comprehensive study to understand the fine regulation of T lymphocyte functions[J]. *Exp Gerontol*, 2018, 107: 161-168. DOI: 10.1016/j.exger. 2017. 10. 009.
- [52] STEPENSKY P, RENSING-EHL A, GATHER R, *et al*. Early-onset Evans syndrome, immunodeficiency, and premature immunosenescence associated with tripeptidyl-peptidase II deficiency[J]. *Blood*, 2015, 125(5) : 753-761. DOI: 10.1182/blood-2014-08-593202.
- [53] ARATA Y, WATANABE A, MOTOSUGI R, *et al*. Defective induction of the proteasome associated with T-cell receptor signaling underlies T-cell senescence[J]. *Genes Cells*, 2019, 24 (12):801-813. DOI: 10.1111/gtc. 12728.
- [54] CLARKE A J, SIMON A K. Autophagy in the renewal, differentiation and homeostasis of immune cells[J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(3) : 170-183. DOI: 10.1038/s41577-018-0095-2.
- [55] MACIAN F. Autophagy in T cell function and aging[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2019, 7:213. DOI: 10.3389/fcell. 2019. 00213.
- [56] HAN S, GEORGIEV P, RINGEL A E, *et al*. Age-associated remodeling of T cell immunity and metabolism[J]. *Cell Metab*, 2023, 35(1):36-55. DOI: 10.1016/j.cmet. 2022. 11. 005.
- [57] MCGUIRE P J. Mitochondrial dysfunction and the aging immune system[J]. *Biology (Basel)*, 2019, 8 (2) : 26. DOI: 10.3390/biology802006.
- [58] CALLENDER L A, CARROLL E C, BOBER E A, *et al*. Mitochondrial mass governs the extent of human T cell senescence [J]. *Aging Cell*, 2020, 19 (2) : e13067. DOI: 10.1111/ace. 13067.
- [59] LIU A, WEI Q, LIN H, *et al*. Baseline characteristics of mitochondrial DNA and mutations associated with short-term post-treatment CD4 $^{+}$ T-cell recovery in Chinese people with HIV[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 793375. DOI: 10.3389/fimmu. 2021. 793375.
- [60] HU B, LI G, YE Z, *et al*. Transcription factor networks in aged naive CD4 T cells bias lineage differentiation[J]. *Aging Cell*, 2019, 18(4):e12957. DOI: 10.1111/ace. 12957.
- [61] DESDÍN-MICÓ G, SOTO-HEREDERO G, ARANDA J F, *et al*. T cells with dysfunctional mitochondria induce multimorbidity and premature senescence[J]. *Science*, 2020, 368(6497) : 1371-1376. DOI: 10.1126/science. aax0860.
- [62] VAENA S, CHAKRABORTY P, LEE H G, *et al*. Aging-dependent mitochondrial dysfunction mediated by ceramide signaling inhibits antitumor T cell response[J]. *Cell Rep*, 2021, 35 (5) : 109076. DOI: 10.1016/j.celrep. 2021. 109076.
- [63] SANDERSON S L, SIMON A K. In aged primary T cells, mitochondrial stress contributes to telomere attrition measured by a novel imaging flow cytometry assay[J]. *Aging Cell*, 2017, 16 (6):1234-1243. DOI: 10.1111/ace. 12640.
- [64] HENSON S M, LANNA A, RIDDELL N E, *et al*. p38 signaling

- inhibits mTORC1-independent autophagy in senescent human CD8⁺T cells [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(9): 4004-4016. DOI: 10.1172/JCI75051.
- [65] NISHIDA M, YAMASHITA N, OGAWA T, *et al.* Mitochondrial reactive oxygen species trigger metformin-dependent antitumor immunity via activation of Nrf2/mTORC1/p62 axis in tumor-infiltrating CD8T lymphocytes [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(9): e002954. DOI: 10.1136/jitc-2021-002954.
- [66] KADOURI N, NEVO S, GOLDFARB Y, *et al.* Thymic epithelial cell heterogeneity: TEC by TEC [J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(4): 239-253. DOI: 10.1038/s41577-019-0238-0.
- [67] SRINIVASAN J, LANCASTER J N, SINGARAPU N, *et al.* Age-related changes in thymic central tolerance [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 676236. DOI: 10.3389/fimmu.2021.676236.
- [68] FALI T, FABRE-MERSSEMAN V, YAMAMOTO T, *et al.* Elderly human hematopoietic progenitor cells express cellular senescence markers and are more susceptible to pyroptosis [J]. *JCI Insight*, 2018, 3(13): e95319. DOI: 10.1172/jci.insight.95319.
- [69] PANG W W, PRICE E A, SAHOO D, *et al.* Human bone marrow hematopoietic stem cells are increased in frequency and myeloid-biased with age [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(50): 20012-20017. DOI: 10.1073/pnas.1116110108.
- [70] VELARDI E, TSAI J J, VAN DEN BRINK M R M. T cell regeneration after immunological injury [J]. *Nat Rev Immunol*, 2021, 21(5): 277-291. DOI: 10.1038/s41577-020-00457-z.
- [71] DUAH M, LI L, SHEN J, *et al.* Thymus degeneration and regeneration [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 706244. DOI: 10.3389/fimmu.2021.706244.
- [72] SALUMETS A, TSEREL L, RUMM A P, *et al.* Epigenetic quantification of immunosenescent CD8⁺ TEMRA cells in human blood [J]. *Aging Cell*, 2022, 21(5): e13607. DOI: 10.1111/acel.13607.
- [73] NGUYEN L N, NGUYEN L N T, ZHAO J, *et al.* Immune activation induces telomeric DNA damage and promotes short-lived effector T cell differentiation in chronic HCV infection [J]. *Hepatology*, 2021, 74(5): 2380-2394. DOI: 10.1002/hep.32008.
- [74] DANG X, CAO D, ZHAO J, *et al.* Mitochondrial topoisomerase 1 inhibition induces topological DNA damage and T cell dysfunction in patients with chronic viral infection [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 1026293. DOI: 10.3389/fcimb.2022.1026293.
- [75] DANG X, OGBU S C, ZHAO J, *et al.* Inhibition of topoisomerase II A (Top2 α) induces telomeric DNA damage and T cell dysfunction during chronic viral infection [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(3): 196. DOI: 10.1038/s41419-020-2395-2.
- [76] JI Y, DANG X, NGUYEN L N T, *et al.* Topological DNA damage, telomere attrition and T cell senescence during chronic viral infections [J]. *Immun Ageing*, 2019, 16(1): 12. DOI: 10.1186/s12979-019-0153-z.
- [77] OVADYA Y, LANDSBERGER T, LEINS H, *et al.* Impaired immune surveillance accelerates accumulation of senescent cells and aging [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 5435. DOI: 10.1038/s41467-018-07825-3.
- [78] WANG Y, FU Z, LI X, *et al.* Cytoplasmic DNA sensing by KU complex in aged CD4⁺T cell potentiates T cell activation and aging-related autoimmune inflammation [J]. *Immunity*, 2021, 5(4): 632-647. e9. DOI: 10.1016/j.immuni.2021.02.003.
- [79] SHEN-ORR SHAI S, FURMAN D, KIDD BRIAN A, *et al.* Defective signaling in the JAK-STAT pathway tracks with chronic inflammation and cardiovascular risk in aging humans [J]. *Cell Syst*, 2016, 3(4): 374-384. e4. DOI: 10.1016/j.cels.2016.09.009.
- [80] JIMENEZ R V, WRIGHT T T, JONES N R, *et al.* C-reactive protein impairs dendritic cell development, maturation, and function: Implications for peripheral tolerance [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 372. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00372.
- [81] KITYO C, MAKAMDOP K N, ROTHENBERGER M, *et al.* Lymphoid tissue fibrosis is associated with impaired vaccine responses [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(7): 2763-2773. DOI: 10.1172/JCI97377.
- [82] ZENG M, SMITH A J, WIETGREFE S W, *et al.* Cumulative mechanisms of lymphoid tissue fibrosis and T cell depletion in HIV-1 and SIV infections [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(3): 998-1008. DOI: 10.1172/JCI45157.
- [83] GUSTAFSON C E, CAVANAGH M M, JIN J, *et al.* Functional pathways regulated by microRNA networks in CD8 T-cell aging [J]. *Aging Cell*, 2019, 18(1): e12879. DOI: 10.1111/acel.12879.
- [84] UCAR D, MARQUEZ E J, CHUNG C H, *et al.* The chromatin accessibility signature of human immune aging stems from CD8⁺ T cells [J]. *J Exp Med*, 2017, 214(10): 3123-3144. DOI: 10.1084/jem.20170416.
- [85] KATO A, TAKAORI-KONDO A, MINATO N, *et al.* CXCR3^{high} CD8⁺T cells with naïve phenotype and high capacity for IFN- γ production are generated during homeostatic T-cell proliferation [J]. *Eur J Immunol*, 2018, 48(10): 1663-1678. DOI: 10.1002/eji.201747431.
- [86] SATO K, KATO A, SEKAI M, *et al.* Physiologic thymic involution underlies age-dependent accumulation of senescence-associated CD4⁺T cells [J]. *J Immunol*, 2017, 199(1): 138-148. DOI: 10.4049/jimmunol.1602005.
- [87] CHIU B C, MARTIN B E, STOLBERG V R, *et al.* Cutting edge: Central memory CD8 T cells in aged mice are virtual memory cells [J]. *J Immunol*, 2013, 191(12): 5793-5796. DOI: 10.4049/jimmunol.1302509.
- [88] HALUSZCZAK C, AKUE A D, HAMILTON S E, *et al.* The antigen-specific CD8⁺T cell repertoire in unimmunized mice includes memory phenotype cells bearing markers of homeostatic expansion [J]. *J Exp Med*, 2009, 206(2): 435-448. DOI: 10.1084/jem.20081829.
- [89] HOU S, SHAO T, MAO T, *et al.* Virtual memory T cells orchestrate extralymphoid responses conducive to resident memory [J]. *Sci Immunol*, 2021, 6(62): eabg9433. DOI: 10.1126/sciimmunol. abg9433.
- [90] JACOMET F, CAYSSIALS E, BASBOUS S, *et al.* Evidence for eomesodermin-expressing innate-like CD8⁺ KIR/NKG2A⁺T cells in human adults and cord blood samples [J]. *Eur J Immunol*, 2015, 45(7): 1926-1933. DOI: 10.1002/eji.201545539.
- [91] JIN J H, HUANG H H, ZHOU M J, *et al.* Virtual memory CD8⁺T cells restrain the viral reservoir in HIV-1-infected patients with antiretroviral therapy through derepressing KIR-mediated inhibition [J]. *Cell Mol Immunol*, 2020, 17(12): 1257-1265. DOI: 10.1038/s41423-020-0408-9.
- [92] LEE J Y, HAMILTON S E, AKUE A D, *et al.* Virtual memory CD8 T cells display unique functional properties [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(33): 13498-13503. DOI: 10.1073/pnas.1307572110.
- [93] WHITE J T, CROSS E W, BURCHILL M A, *et al.* Virtual memory T cells develop and mediate bystander protective immunity in an IL-15-dependent manner [J]. *Nat Commun*, 2016, 7(1): 11291. DOI: 10.1038/ncomms11291.
- [94] QUINN K M, FOX A, HARLAND K L, *et al.* Age-related decline in primary CD8⁺T cell responses is associated with the development of senescence in virtual memory CD8⁺T cells [J]. *Cell Rep*, 2018, 23(12): 3512-3524. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.05.057.

[收稿 2023-03-18]

(编辑 周文瑜)