

# 免疫衰老与 T、B 细胞改变的相关研究

李彦红, 刘颖, 秦川

(中国医学科学院, 北京协和医学院, 医学实验动物研究所, 卫生部人类疾病比较医学重点实验室,  
国家中医药管理局人类疾病动物模型三级实验室, 北京 100021)

**【摘要】** 胸腺、适应性免疫系统的 T、B 细胞及固有免疫系统中中性粒细胞、巨噬细胞、NK/NKT 细胞、树突状细胞等免疫细胞与免疫衰老 (immunosenescence) 均存在一定相关性。免疫衰老主要涉及适应性免疫系统的改变, 本文将从 T、B 细胞的数目、功能、表面分子、分泌的细胞因子及其信号转导等方面的改变进行总结。

**【关键词】** 免疫衰老; 适应性免疫; T、B 细胞; 分子

**【中图分类号】** R392.12; R592; R332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2012)06-0065-07

doi: 10.3969/j.issn.1671.7856.2012.06.015

## Correlational Research of Immunosenescence and the Change of T、B Cell

LI Yan-hong, LIU Ying, QIN Chuan

(Key Laboratory of Human Diseases Comparative Medicine, Ministry of Health; Institute of Medical Laboratory Animal Science, Chinese Academy of Medical Sciences; Key Laboratory of Human Diseases Animal Models, State Administration of Traditional Chinese Medicine; Beijing Union Medicine College, Beijing 100021, China)

**【Abstract】** There are some correlations between the variation of thymus, T、B cells of adaptive immune system, neutrophil, macrophage, NK/NKT cells, Dendritic cells etc of natural immune system and immunosenescence. Immunosenescence mainly associated with the varies of adaptive immune system, therefor, this article will introduce the inordinately varies of the number, surface molecules, cytokines and signal transduction as well as the dysfunction of T and B cell with age.

**【Key words】** Immunosenescence; Adaptive immunity; T、B cell; Molecule

随着衰老研究的不断深入,免疫与衰老的关系逐渐受到关注,1962年美国加利福尼亚大学病理学家 Wal-ford 教授提出“免疫衰老”一词。后将其收入在维基百科全书中,定义为随年龄增长机体免疫系统发生的年龄相关的结构和功能改变<sup>[1]</sup>。也有文献将其解释为免疫系统功能随年龄增加出现的受基因严格控制的循序递减的自然过程<sup>[2]</sup>。免疫衰老的特征是细胞免疫及体液免疫应答的下降,适应性免疫系统年龄相关改变与固有免疫系统年龄

相关改变并存<sup>[3]</sup>。目前对此研究取得了一些成果和进展,国内对其研究较少。免疫功能异常使机体对感染、肿瘤和自身免疫性疾病等的发生率和死亡率增加<sup>[2]</sup>。因此,对免疫衰老与 T、B 细胞改变的研究,将有助于进一步阐明免疫系统在机体衰老进程中渐进性变化的分子机制,以期寻找延缓免疫老化的新策略,使年老的机体仍能保持良好的免疫能力。

[基金项目] 协和青年科研基金(慢性炎症性皮肤病 KM 小鼠自发突变模型的研究和培育)。

[作者简介] 李彦红(1983-),女,硕士生,研究方向:病理学与病理生理学。E-mail: liyanhong8408@163.com。

[通讯作者] 秦川,女,教授,博士生导师。

### 1 衰老相关 T 细胞的改变

#### 1.1 衰老相关 T 细胞种类分化的变化

胸腺是中枢免疫器官,是 T 细胞的生成场所,胸腺上皮产生的胸腺素(TM)、胸腺体液因子(TMF)、血清胸腺因子(FTS)、胸腺生成素(TP)可诱导 T 淋巴细胞的分化成熟,增强细胞免疫反应,调节机体免疫平衡<sup>[4]</sup>。随年龄增加,神经内分泌变化及胸腺微环境改变,会加速胸腺退化,胸腺细胞大量减少<sup>[4]</sup>,骨髓质比例下降,小淋巴细胞凋亡,以此为先导从中枢到外周免疫系统逐步衰老。

胸腺通过各种分化抗原和受体的表达,进行阳性和阴性选择,最终形成 T 细胞库,并向外周淋巴器官输出初始(Naive)T 细胞。参考相关文献<sup>[4-10]</sup>将 T 细胞发育、分化成熟在机体衰老后的改变总结为下面示意图(图 1):

机体衰老时胸腺萎缩,T 细胞发育、分化、成熟出现障碍,表现为胸腺向外周输出 Naive T 细胞数目减少<sup>[6,7]</sup>。同时 Naive T 细胞体内的自我平衡调节机制出现紊乱,主要表现为胸腺输出 CD8<sup>+</sup> Naive T 细胞减少<sup>[8]</sup>,外周 Naive T 细胞高度代偿性繁殖以保持 T 细胞的稳态。此时遇到抗原刺激,外周的 Naive T 细胞就会活化成为记忆 T 细胞,并在体内长期存在,因此衰老时记忆 T 细胞是增多的<sup>[9]</sup>。动物实验研究发现老化鼠 CD8<sup>+</sup> T 细胞增加,CD4<sup>+</sup> T 细胞减少,白介素 IL-2 分泌减少<sup>[10]</sup>。小鼠 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> 调节性 T 细胞随年龄增加在外周淋巴器官中的比例增加,且记忆 Treg 细胞的增加使树突状细胞共刺激分子(CD44)表达受损,同时 Treg 的累积还会破坏 CD8<sup>+</sup> 细胞毒 T 细胞和 NK 细胞的活性,也使 IL-2 产生减少<sup>[11]</sup>。

#### 1.2 衰老相关 T 细胞表面参与 T 细胞活化应答协同刺激分子的变化

T 细胞衰老的一个重要特征是效应 T 细胞表面协同刺激分子表达的改变,其中最特异性的改变是 CD28 表达减少<sup>[10]</sup>。CD4<sup>+</sup> T 细胞由于 CD28 减少,伴随 CD40L 的缺失。CD28 是表达在 CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> T 细胞上的重要协同刺激分子,与抗原提呈细胞(APC)表面的 B7 分子结合,为 T 细胞活化提供重要的第二信号,同时也能刺激 IL-2, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$  等多种细胞因子产生,这些细胞因子是活化 T 细胞和巨噬细胞的重要分子。CD28 既以膜结构形式表达在 T 细胞表面(mCD28),又以可溶性形式存在于血液中(sCD28)。sCD28 相当于 mCD28 的胞外段,可与 mCD28 分子竞争结合配基分子 B7,抑制 T 细胞活化所需的协同刺激信号<sup>[12]</sup>。mCD28 在 CD4<sup>+</sup> T 和 CD8<sup>+</sup> T 细胞上的表达呈增龄性减少,CD28<sup>-</sup> T 细胞亚群扩增,此特点已被认为是免疫衰老的重要标记之一<sup>[13]</sup>。

CD28 和 CD137 均有活化小鼠静息 T 细胞,促进 IL-2 分泌的功能。在 CD28-B7 信号缺失时,CD137 起到介导 T 细胞活化共刺激信号作用,促进 CD28<sup>-</sup> T 细胞的活化<sup>[13]</sup>。衰老小鼠脾脏 T 细胞体外培养实验表明 T 细胞表面的 CD137 表达低于正常水平,在机体衰老后期表达高峰提前出现,之后峰值较正常小鼠下降缓慢,提示 CD137 分子在机体抗衰老过程中具有调节 T 细胞功能的作用<sup>[15]</sup>。

CD40L 也是表达在 CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> T 细胞上的重要协同刺激分子,与 APC 表面 CD40 结合对于 APC 的活化、细胞免疫和体液免疫应答的启动起着重要作用。由于衰老机体 T 细胞 CD40L 表达降低,细胞不能被充分活化,免疫应答功能也降低,而且

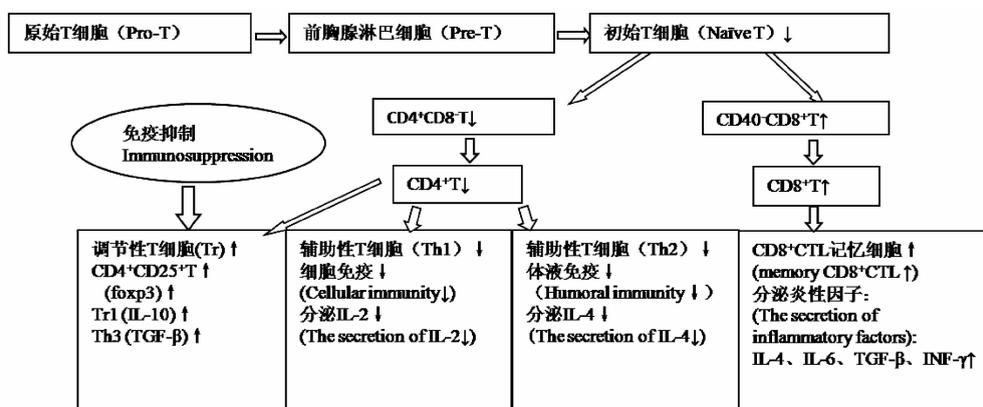


图 1 机体衰老后 T 细胞发育分化的改变

Fig. 1 Changes in development and differentiation of T cells in aged body

该状态的衰老 T 细胞容易发生凋亡。

CTLA-4 是 T 细胞活化后诱导表达的负性调控分子, 其仅在 T 细胞活化后短暂表达并迅速从细胞表面消失。CTLA-4 与 CD28 具有共同的配基分子 B7, 但 CTLA-4 与 B7 结合的亲和力约为 CD28 的 50 倍。CTLA-4 与 B7 结合后, 胞质区 ITIM (I/VxYxxL) 中的酪氨酸被磷酸化后, 可与 SHP-1 和 SHIP 结合, 抑制 T 细胞活化信号的转导。近来的研究发现, 随着机体的老化, 活化 T 细胞表面 CTLA-4 的表达升高, 从而抑制 T 细胞的效应甚至诱导其无能<sup>[16]</sup>。

ICOS 属于免疫球蛋白超家族成员, 表达于活化的 T 细胞, 对活化 T 细胞的调节很重要。ICOS-ICOSL 共刺激通路能参与 APC 与 T 细胞以及 T 细胞与 B 细胞的相互作用, 增加 T 细胞和 B 细胞的数目, 并刺激细胞/体液的免疫应答。Channappanavar 等<sup>[17]</sup>用流式细胞术分析显示老龄小鼠(20 月龄) CD4<sup>+</sup>T 细胞上的 ICOS 表达明显高于年轻小鼠(2 月龄), 而且主要表达在记忆性 CD4<sup>+</sup>T 细胞而不是初始细胞上。衰老引起对免疫应答能力降低的记忆性细胞比例增加, 推测共刺激分子 ICOS 是引起记忆性 CD4<sup>+</sup>T 细胞免疫应答能力降低的因素之一。

PD-1 (programmed cell death-1) 属于免疫球蛋白超家族成员, 表达在 CD4<sup>+</sup>T 细胞、CD8<sup>+</sup>T 细胞、NK 细胞、B 细胞及活化的单核细胞上, TNF 可调控其表达。PD-1 在 T 细胞激活中提供负性共刺激信号, 其在外周免疫耐受、自身免疫性疾病及慢性感染中发挥重要作用。Shimada<sup>[18]</sup>等报道, 衰老小鼠 CD4<sup>+</sup>T 细胞表面及胞内 PD-1 表达水平均较高, 且主要表达在记忆性 T 细胞上。记忆性 T 细胞的比例随着机体的衰老而增高, 提示记忆性 T 细胞功能降低可能与抑制性共刺激分子 PD-1 的表达升高有关。

Fas (又称 apo21 或 CD95) 与 FasL (又称 CD178) 属于 TNFR /TNF 超家族成员, 其结合可以诱发细胞凋亡<sup>[19]</sup>。已有研究显示老年人 T 细胞表面 Fas 表达水平增加, 而且对老龄小鼠接受抗原刺激后的 T 细胞进行分析发现, FasL<sup>+</sup> 细胞比例升高, DNA 规律性裂解片段显著增多, 提示 T 细胞的凋亡增多<sup>[20]</sup>。

### 1.3 衰老相关 T 细胞主要相关细胞因子的改变

IL-2 作为生长因子、分化因子和细胞凋亡的调控因子, 在免疫系统发挥着重要作用, 在自身和外界抗原的刺激下, 限制了激活 T 细胞的数量<sup>[21]</sup>, 并

且可以通过 Fas 介导的活化诱导凋亡机制清除自身反应性 T 细胞, 维持外周免疫耐受<sup>[22]</sup>。老年小鼠实验研究表明, IL-2 产生减少, IL-2 受体表达及淋巴细胞增殖能力下降。IL-2 产生减少可能与分泌 IL-2 的 T 细胞 (CD4<sup>+</sup>T 细胞及 Naive T 细胞) 数量减少有关。IL-2 产生下降, 会造成自身反应性 T 细胞增殖, 诱发自身免疫性疾病。

TNF- $\alpha$  也是极为重要的促炎细胞因子, 属于 I 型细胞因子, 在调节细胞免疫反应中起着多种生理和病理作用。老龄鼠 T 细胞分泌 TNF- $\alpha$  显著升高, 并且这些 TNF- $\alpha$  水平高的动物行为迟钝, 寿命缩短<sup>[20]</sup>。老年人 TNF- $\alpha$  表达水平也增多<sup>[23]</sup>。它的增多引起细胞凋亡增多。

Foxp3 是 forkhead/winged-helix 家族转录因子中的一员, 最近研究表明其组成性表达于机体的 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T 调节细胞 (CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Treg cell), 是调节性 T 细胞的特征性标志, 介导调节 T 细胞在胸腺的发育、外周表达及功能维持。RT-PCR 定量检测小鼠脾脏周边血单核细胞 Foxp3 mRNA 的表达, 发现在 15 月龄比 2 月龄明显增多<sup>[24]</sup>, 其主要参与机体免疫系统功能的抑制, 可能在免疫衰老过程也发挥一定的作用。

在机体衰老研究中, 促炎细胞因子 IL-4、IL-6、IL-10、INF- $\gamma$  等分泌增多<sup>[23]</sup>, IL-4 的主要生理功能是调节 IgE 和肥大细胞或嗜酸粒细胞介导的免疫应答, 使机体处于高炎反应状态, 可能与炎症-老化学说有一定的联系。尤其 IL-6 可能是预测衰老过程中感染与死亡的重要指标<sup>[25]</sup>。IL-4、IL-10 还促进 Th3 细胞分化, 其对免疫应答起负调控作用。TGF- $\beta$  也是免疫抑制因子, 抑制效应细胞的活化增殖及细胞因子的产生。文献报道 ELISA 检测小鼠血清 IL-10 和 TGF- $\beta$  的实验, 发现其含量 15 月龄比 10 月龄的明显增多<sup>[24]</sup>, 可能在小鼠免疫衰老过程中发挥着重要作用。

### 1.4 衰老相关 T 细胞信号转导的改变

在衰老过程中, T 细胞活化信号转导也存在一定的障碍。T 细胞应答的产生, 需通过 TCR 和 CK 介导的信号转导进行, 首先是 TCR 与 APC 表面 MHC-Ag 结合提供信号转导的第一信号, 还需 CD28 和 B7 分子结合共刺激提供第二信号。老年机体 Naive T 细胞减少, 记忆 T 细胞反应性扩增, IL-2 水平下降, 使得 TCR 受体信号转导途径改变。双信号参与下 T 细胞活化途径根据相关文献<sup>[25]</sup>绘成以下

示意图(图 2):

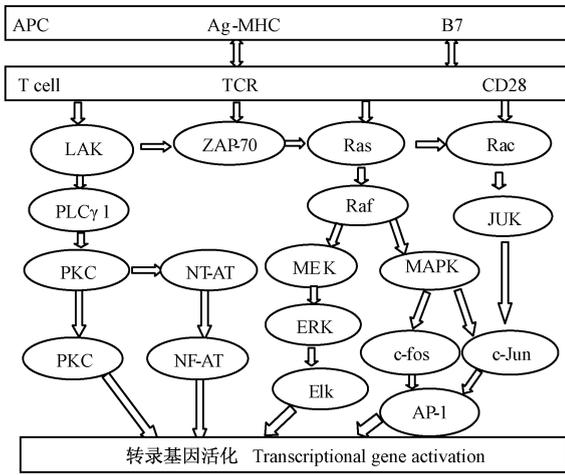


图 2 双信号作用下 T 细胞活化途径

Fig. 2 T cell activation way under the role of double signal

老年鼠 T 细胞表面丝裂原激活的蛋白酶途径 (MAPK) 因增龄而减弱<sup>[26]</sup>。CD3 刺激的人类和小鼠 T 细胞 Raf-1/MEK/ERK 以及 JNK (c-jun-terminal protein kinase) 的活化途径均较青龄鼠下降<sup>[27]</sup>。最近研究发现, JNK 信号通路的活化在小鼠 T 细胞增殖中起重要作用。ConA 刺激后小鼠 T 细胞的 PKC 从细胞浆向 T 细胞与 APC 相互作用位点的转移随年龄的增加而减弱, 可反映 T 细胞活化过程中下游级联反应有缺陷<sup>[10]</sup>。对老年小鼠 T 细胞的研究中, 发现当用激发型 CD3 mAb 刺激 CD4<sup>+</sup> T 细胞时, CD3、PLC $\gamma$ 1 及 LAT 等分子难以形成正确的免疫突触结构, CD3 可偏离 TCR, PLC $\gamma$ 1 及 LAT 等分子在免疫突触部位的分布明显少于年轻小鼠。再者随着机体的老化, ZAP-70 发生磷酸化的强度逐渐减弱, 致使 T 细胞活化信号转导的效率降低。

NF- $\kappa$ B/Rel 是调节 IL-2、IL-6 和 IL-8 等和 T 细胞一些重要表面受体表达的关键转录因子, 与 T 细胞的衰老有一定关系。用 CD3 抗体、PMA 和 TNF- $\alpha$  刺激高龄小鼠的 T 细胞, 发现其核转录因子 NF- $\kappa$ B 的活性明显减弱<sup>[9]</sup>。另一方面, 在高龄机体的某些淋巴器官中, NF- $\kappa$ B 的活性反而增高, 这种现象可能与高龄机体中一些多向性细胞因子的表达异常有关。一系列涉及到基因转录调节的转录因子亦随增龄而活性降低, 如 AP-1、NF-AT 及 c-jun 等<sup>[21]</sup>。在正常情况下, 转录因子 NF-AT 是以磷酸化的非活性形式 (NF-ATp) 存在于胞质中, 在 PLC $\gamma$ 1 途径产生的钙调磷酸酶的作用下脱磷酸, 转变为活化形式的 NF-AT, 由胞质进入胞核。老化的机体, 钙调磷

酸酶的活性下降, 转录因子 NF-AT 的核转位减少<sup>[15]</sup>, 致使 IL-2 等基因的表达下降, 从而影响 T 细胞的活化、增殖及免疫效应的发挥。

此外, 最新研究报道 T 细胞激活在信号级联反应几个点上发生改变, 脂膜充当了 T 细胞激活启动的平台, 认为脂膜组成和功能的改变在衰老 T 细胞抗原应答下降中发挥着作用。对 T 细胞脂膜起稳定结构作用的胆固醇含量随年龄不断增加<sup>[28]</sup>。膜胆固醇含量随衰老增加和通过生化方法提取使它减少都能影响早期的信号分子激活, 恢复胆固醇含量和膜的流动性将产生有益的影响。暗示着脂膜的一些特性随衰老改变可能是老年机体中 T 细胞功能下降的部分原因<sup>[29]</sup>。

## 2 衰老相关 B 细胞的改变

### 2.1 衰老相关 B 细胞发育及种类数目的变化

衰老相关骨髓 B 细胞发育的变化, 表现在免疫球蛋白基因重排-RAG 基因表达下降和前 B 细胞 (Pre-B) 减少, 而且 Naive B 细胞数目下降, 外周 B 细胞的总数目变化不大但记忆 B 细胞数目增多。最近研究数据表明 Naive B 细胞的减少可能代表免疫衰老的一个标志<sup>[30]</sup>。图 3 示骨髓及外周脾脏 3 种 B 细胞随年龄的变化:

实验表明, 高龄鼠 B220<sup>+</sup>、mIg-B 细胞亚群 (Pro-B 和 Pre-B) 的 D-JH1 重排明显减少, 同时发现高龄小鼠骨髓 RAG 基因的表达下降<sup>[4]</sup>。通过 RT-PCR 法, 对 PreB 细胞抗凋亡基因 BclX<sub>L</sub> 的表达进行了分析, 发现该基因在高龄小鼠明显减弱, 说明高龄小鼠 Pre-B 细胞减少的原因, 可能与该亚群细胞凋亡增加有关<sup>[32]</sup>。而 Pre-B 凋亡数的增加, 可使已形成的针对自身抗原起反应的 Ig 轻链, 不能通过 Pre-B 细胞的再次基因重排而纠正, 致使高龄机体中存在大量自身反应性 Ig 轻链。IL-7 是 B 细胞在骨髓中发育的重要的细胞因子, 由于衰老的骨髓基质细胞产生 IL-7 减少, 使 B 细胞的发育也受阻。免疫球蛋白重链转录因子 E12 和 E17 的活性降低, 导致免疫球蛋白重链表达减少<sup>[33,34]</sup>, 以至于重链 V-D-J 重排下降, 种类转换减少, 功能下降。

### 2.2 衰老相关 B 细胞分化障碍

衰老的机体存在 B 细胞分化的障碍, 研究表明与 T 细胞协同作用的缺陷有关。表达在 B 细胞表面的 CD23 分子是 C 型凝集素信号转导受体超家族的一个成员, 在 B 细胞抗原提呈过程中的粘附分子

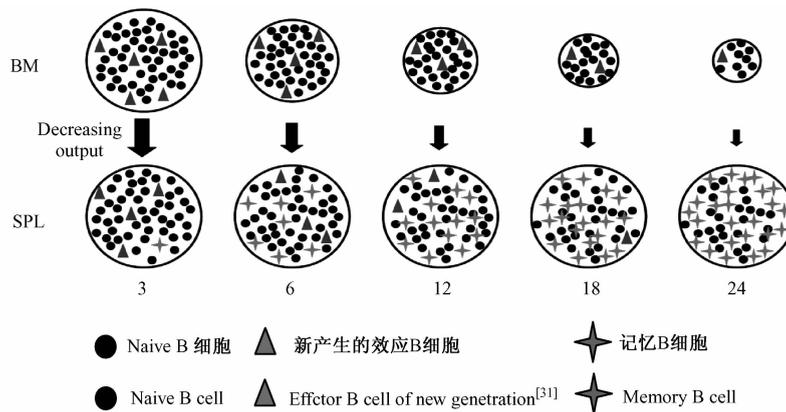


图 3 骨髓及外周脾脏三种 B 细胞随年龄的变化<sup>[31]</sup>

Fig. 3 Changes of the number of three kinds of B cell in bone marrow and peripheral spleen with age<sup>[31]</sup>

或共刺激分子,是 B 细胞活化的早期标志,而高龄小鼠 B 细胞表面可与 T 细胞或重组 IL-4 结合的 CD23 表达明显减少<sup>[10]</sup>,B7 分子表达减少<sup>[35]</sup>,表面 Igα/Igβ/BcR 表达减少,导致 T 细胞依赖的 B 细胞活化障碍,增殖能力下降。而且高龄机体 T 细胞表达 CD40L、CD28 减少,CD28-B7、CD40L-CD40 结合(B7 和 CD40 表达在 B 细胞表面,结合后分泌细胞因子活化 B 细胞)<sup>[35]</sup>减少,分泌细胞因子减少,使 T、B 细胞间的相互作用减弱, T、B 细胞活化均受障碍,导致 B 细胞不能分化为产生抗体的浆细胞及应答记忆细胞。

### 2.3 衰老相关 B 细胞免疫应答的变化

B 细胞主要参与体液免疫应答、疫苗接种产生特异性高亲和力抗体,对免疫系统其他细胞的功能发挥也有辅助作用。高龄机体 B 细胞对新抗原产生高亲和力抗体的能力下降<sup>[37]</sup>,而且免疫球蛋白基因重排障碍,高亲和力抗体及 IgG 同种型转换降低,从而造成对外来抗原的刺激的应答能力减弱,体液免疫功能下降。随年龄增加不成熟 B 淋巴细胞向外周淋巴器官归巢缺陷,造成 B 细胞对抗原的特异性识别功能下降,也会使 NaiveB 细胞数目下降,外周淋巴器官记忆 B 细胞的数目增加<sup>[38]</sup>,这种疲惫的记忆 B 细胞功能是下降的,而且对外来入侵的新抗原没有应答能力。高龄机体 B 细胞产生自身反应性抗体增加,可能与多克隆 B 细胞激活有关。90% 以上高龄小鼠有多克隆 B 细胞的增殖<sup>[10]</sup>,可能与衰老机体 T 细胞分泌过多的 IL-4 有关,最初人们用绵羊红细胞免疫高龄小鼠发现 B 细胞克隆的表型为 CD5<sup>+</sup>,而 CD5<sup>+</sup> B1 细胞可以在未感染或未受免疫攻击的情况下自发产生“天然抗体”中发挥作用,即也可产生自身反应性抗体,引起免疫功能紊乱增加自

身免疫病的发生<sup>[39]</sup>。

### 3 讨论

免疫系统的免疫细胞及免疫分子在机体衰老过程中发生的一系列改变,导致免疫应答功能紊乱、低效或无效<sup>[40]</sup>,此为免疫调节异常的具体表现,使机体对感染、肿瘤和自身免疫性疾病等的发生率和死亡率增加。

随着人类社会老龄化趋势,对免疫系统与衰老原因及影响因素的研究有助于认识衰老的机制,发现预防和延缓衰老的新途径。目前尽管在免疫衰老方面的研究取得了一定的成果,但免疫系统在机体衰老过程中发生的这些变化是病理性的还是正常的生理老化,还没有明确的结论。而且要确切了解免疫衰老与老年人疾病发病机理的关系,还要考虑老年人口的复杂性和不均一性,并结合老年疾病临床表现,及进一步进行细胞、分子、遗传水平的检测。还可以通过研究一些健康老年人和易患病老年人对有害刺激发动防护效应的能力及促炎和抗炎途径的平衡能力,找到调节这种能力的分子生物学基础,或利用分子生物学技术,从基因水平研究免疫系统调节功能改变机制。

因此,研究免疫系统在衰老过程中的细胞及分子生物学改变可能有助于探讨免疫衰老的发病机制从免疫学角度来对抗衰老,或者我们能否通过对分子生物学标记的改变与疾病的发生建立联系,作为疾病或衰老发生的预警信号,通过对这些分子的监控来预防疾病发生,如目前研究发现血浆 IL-6、IL-1β 和 TNF-α 浓度在老年人明显增高且可作为功能失调与衰老的指标<sup>[35]</sup>等类似结果,可更好的预防和控制衰老和疾病的发生,达到延缓衰老,延长

寿命。

#### 4 展望

免疫与衰老的研究尚处在萌芽阶段。免疫系统作为研究衰老的细胞和分子变化的基础已受到越来越多学者的重视。衰老可致 T、B 细胞改变,这种改变又导致免疫功能包括免疫防御、免疫监视、免疫耐受及免疫应答的异常。虽然目前对免疫衰老有一定的研究,但免疫与衰老的机制研究仍没有明确的结果,需要继续做大量实验,找到合适的动物模型,在免疫方面找到合适的治疗策略来对抗衰老。

#### 参考文献:

- [ 1 ] Ademokun A, Wu YC, Dunn-Walters D. The ageing B cell population: composition and function[J]. *Biogerontology*. 2010, 11(2):125 - 137.
- [ 2 ] Shanley DP, Aw D, Manley NR, et al. An evolutionary perspective on the mechanisms of immunosenescence[J]. *Trends Immunol*, 2009, 30(7):374 - 381.
- [ 3 ] Weiskopf D, Weinberger B, Grubeck-Loebenstien B. The aging of the immune system[J]. *Transpl Int*. 2009, 22(11): 1041 - 1050.
- [ 4 ] Aw D, Silva AB, Palmer DB. Is thymocyte development functional in the aged[J]? *Aging*, 2009, 1(2):146 - 153.
- [ 5 ] 何维等. 医学免疫学[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:181 - 200.
- [ 6 ] Aspinall R, Andrew D. Thymic involution in aging[J]. *J Clin Immunol*, 2000, 20(4): 250 - 256.
- [ 7 ] Min H, Montecino-Rodriguez E, Dorshkind K. Reduction in the developmental potential of intrathymic T cell progenitors with age[J]. *J Immunol*, 2004, 173(1): 245 - 250.
- [ 8 ] Ferrando-Martínez S, Ruiz-Mateos E, Hernández A, et al. Age-related deregulation of naive T cell homeostasis in elderly humans[J]. *Age (Dordr)*. 2011, 33(2):197 - 207.
- [ 9 ] Gruver AL, Hudson LL, Sempowski GD. Immunosenescence of ageing[J]. *J Pathol*. 2007, 211(2): 144 - 156.
- [ 10 ] 宋淑霞,吕占军. T、B 细胞衰老及其分子机制研究进展[J]. *细胞与分子免疫杂志*. 2002, 18(3):306 - 308.
- [ 11 ] Wang L, Xie Y, Zhu LJ, Chang TT, et al. An Association between Immunosenescence and CD4 + CD25 + Regulatory T Cells: A Systematic Review[J]. *Biomed Environ Sci*, 2010, 23(4):327 - 332.
- [ 12 ] Maria ST, Thomas LL, Florentine M, et al. Lack of antibody production following immunization in old age: association with CD8 + CD28-T cell clonal expansions and an imbalance in the production of Th1 and Th2[J]. *J Immunol*, 2002, 169(6): 5893 - 5901.
- [ 13 ] Lang PO, Mitchell WA, Lapenna A, et al. Immunological pathogenesis of main age-related diseases and frailty: Role of immunosenescence[J]. *Eur Geriatr Med*, 2010, 1(2): 112 - 121.
- [ 14 ] Saoulli K, Lee SY, Cannon JL, et al. CD28-independent, TRAF2-dependent costimulation of resting T cells by 4-1BB ligand[J]. *J Exp Med*, 1998, 187(11):1849 - 1862.
- [ 15 ] 刘玉华, 邸玉华. 免疫老化与 T 细胞功能性分子的改变[J]. *细胞与分子免疫学杂志*. 2009, 25(7):98 - 100.
- [ 16 ] Leng QB, Bentwich Z, Borkow G. CTLA-4 upregulation during aging[J]. *Mech of Age & Devel*, 2002, 123(10): 1419 - 1421.
- [ 17 ] Channappanavar R, Twardy BS, Krishna P, et al. Advancing age leads to predominance of inhibitory receptor expressing CD4 T cells[J]. *Mech Ageing Dev*, 2009, 130(10): 709 - 712.
- [ 18 ] Shimada Y, Hayashi M, Nagasaka Y, et al. Age-associated up-regulation of a negative costimulatory receptor PD21 in mouse CD4 + T cells[J]. *Exp Gerontol*, 2009, 44(8): 517 - 522.
- [ 19 ] Mountz JD, Wu JG, Zhou T, et al. Cell death and longevity: implications of Fas mediated apoptosis in T cell senescence[J]. *Immunol Rev*, 1997, 160: 19 - 30.
- [ 20 ] Pahlavani MA, Vargas DA. Aging but not dietary restriction alters the activation-induced apoptosis in rat T cells[J]. *FEBS Lett*, 2001, 491(1-2): 114 - 118.
- [ 21 ] 张宏娟, 王跃. T 细胞衰老及分子机制的研究进展[J]. *国外医学. 老年医学分册*. 2005, 26(2):88 - 89.
- [ 22 ] 侯麦花, 许桦, 杨丽萍. IL-2 对正常人外周血活化淋巴细胞经 Fas 介导凋亡的影响[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2002, 21(4):296 - 299.
- [ 23 ] O'Mahony L, Holland J, Jackson, et al. Quantitative intracellular cytokine measurement: age-related changes in proinflammatory cytokine production[J]. *Clin Exp Immunol*, 1998, 113(2): 213 - 220.
- [ 24 ] Zhao Y, Wang Y, Liu JZ, et al. Changes of Foxp3 and IL-10 and TGF-beta in aging of mice[J]. *J Cell Mol Immunol*. 2010, 26(9):842 - 845.
- [ 25 ] 何维等. 医学免疫学[J]. 北京:人民卫生出版社,2005. 245 - 248.
- [ 26 ] Martinis DM, Franceschi C, Monti D, et al. Inflamm-aging and lifelong antigenic load as major determinants of ageing rate and longevity[J]. *FEBS Lett*, 2005, 10:2035 - 2039.
- [ 27 ] Miller RA. Effect of aging on T lymphocyte activation[J]. *Vaccine*, 2000, 18(16):1654 - 1660.
- [ 28 ] Larbi A, Douzich N, Khalil A, et al. Effects of methyl-beta-cyclodextrin on T lymphocytes lipid rafts with aging[J]. *Exp Gerontol*. 2004, 39(4):551 - 558.
- [ 29 ] Larbi A, Douzich N, Dupuis G, et al. Age-associated alterations in the recruitment of signal-transduction proteins to lipid rafts in human T lymphocytes[J]. *J Leukoc Biol*, 2004, 75(2): 373 - 381.
- [ 30 ] 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.
- [31] Johnson SA, Cambier JC. Ageing, autoimmunity and arthritis: Senescence of the B cell compartment—implications for humoral immunity[J]. Arthritis Res Ther, 2004, 6(4):131-139.
- [32] LeMaoult J, Szabo P, Weksler ME. Effect of age on humoral immunity, selection of the B-cell repertoire and B-cell development[J]. Immunol Rev, 1997, 160(1):115-120.
- [33] Min H, Montecino-Rodriguez E, Dorshkind K. Effects of aging on the common lymphoid progenitor to pro-B cell transition[J]. J Immunol, 2006, 176(2):1007-1012.
- [34] Stephan RP, Sanders VM, Witte PL. Stage-specific alterations in murine B lymphopoiesis with age[J]. Int Immunol, 1996, 8(4): 509-518.
- [35] Gruver AL, Hudson LL, Sempowski GD. Immunosenescence of ageing[J]. J Pathol. 2007, 211(2): 144-156.
- [36] Charles A Janeway Jr, Paul Travels. Immunologie[M]. Berlin: Garland Science, 2001.
- [37] Bovbjerg DH, Kim YT, Schwab R, et al. “Cross-wiring” of the immune response in old mice: increased autoantibody response despite reduced antibody response to nominal antigen[J]. Cell Immunol, 1991, 135(5): 519-527.
- [38] Ongrádi J, Kövesdi V. Factors that may impact on immunosenescence: an appraisal [J]. Immun Ageing. 2010, 7:7.
- [39] Fietta P. The immunosenescence[J]. Riv Biol, 2008, 101(2): 247-263.
- [40] Franceschi C, Bonafe M, Valensin S, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence [J]. Ann N Y Acad Sci, 2000, 908:244-254.

[修回日期]2012-05-09