

DOI:10.13602/j.cnki.jcls.2015.11.08

免疫细胞在衰老中的作用机制*

陈陆俊¹, 杨焕凤², 蒋敬庭¹ (1. 苏州大学附属第三医院肿瘤生物诊疗中心, 江苏省肿瘤免疫治疗工程技术研究中心, 江苏常州 213003; 2. 上海原能细胞科技有限公司, 上海 201203)

摘要:衰老是机体生理的退行性改变、适应性和抵抗力减退的过程, 涉及分子、细胞、器官以及个体水平的变化。免疫系统作为衰老过程的主要调节因素, 免疫应答及免疫功能的紊乱、低效或无效均可能导致机体感染、肿瘤和自身免疫性疾病等的发生率和死亡率增加。本文通过分析免疫细胞在衰老过程中的功能改变及调控机制, 旨在阐述免疫细胞在衰老导致免疫系统及功能改变中的关键作用, 为阐明免疫细胞抗衰老机制提供新思路, 也为精准免疫细胞抗衰老模式提供临床应用的新策略。

关键词:免疫细胞; 抗衰老; 免疫治疗

中图分类号: R392.12

文献标志码: A

衰老是机体随着年龄增长出现生理结构的退行性改变以及机能衰退, 表现出机体适应性和抵抗力减退的过程。机体衰老和免疫功能的状态呈现平行关系, 即在机体衰老的过程中, 免疫功能呈进行性改变, 包括机体对感染的应答能力和持久免疫记忆能力, 涉及免疫器官、免疫细胞、免疫分子、免疫应答类型及水平等系列改变^[1-2]。免疫系统是衰老过程的主要调节系统, 免疫应答及免疫功能的紊乱、低效或无效, 均可直接导致机体感染、肿瘤和自身免疫性疾病等的发生率和死亡率的增加^[3]。因此, 研究衰老机制及研发抗衰老新药物具有重要意义。细胞免疫是研究抗衰老的重要途径, 衰老导致的免疫系统及功能的改变主要是细胞免疫的变化^[1,4]。因此, 可以通过修复受损病变的细胞来保持细胞健康, 以达到抗衰老的作用, 如向机体回输健康活性的免疫细胞, 激活人体自身的“自愈功能”, 对病变的细胞进行补充与调控, 增加正常细胞的数量并提高细胞活性, 保持免疫平衡并提高机体的免疫功能。

1 衰老与 T 细胞

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、胸腺体液因子、血清胸腺因子等均可诱导 T 淋巴细胞分化成熟, 增强细胞免疫反应并调节机体免疫平衡^[5]。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幼稚 T 细胞 (naive T cell) 数目减少, 而记忆性 T 细胞增多, 这两种细胞数目变化可降低老年人群对新抗原产生免疫应答的水平^[6]。调节性 T 细胞 (Treg) 是 T 细胞的特殊亚群。研究表明, 高龄小鼠 Treg 数目增加, 这与转录因子 *Foxp3* 上游增强子的甲基化导致 *Foxp3* mRNA 及蛋白质表达水平升高有关^[7]。对于 CD4⁺ 效应及 Treg 变化的研究结果发现, 幼稚 Treg 随着衰老减少, 而记忆性 Treg 增加; T_H1 和 T_H2 细胞无明显变化, 而 T_H17 细胞减少, 且老年组 Treg/效应性 T 细胞比值较年轻组显著增加^[8]。

研究表明, 衰老过程中 T 细胞系统包括 T 淋巴细胞数量、细胞膜表面分子、T 淋巴细胞亚群数量及功能的变化会

导致使机体的免疫功能下降或出现异常^[9]。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, 如 CD28 表达下调。CD28 是 T 细胞活化的重要协同刺激分子, 可与抗原提呈细胞 (antigen presenting cells, APC) 上的 B7 分子结合, 为 T 细胞活化提供重要的第二信号, 并刺激包括 IL-2、TNF- α 在内的多种细胞因子的产生, 因此, CD28 的表达下调显著影响了机体的免疫应答水平。研究表明, CD28 基因转录启动子 (INR) 调控 CD28 的表达, 其沉默是 T 细胞衰老的关键因素^[10-11]。在 CD28-B7 信号缺失时, CD137 具有介导 T 细胞活化共刺激信号作用, 并促进 CD28⁻ T 细胞的活化^[12]。衰老小鼠脾脏 T 细胞体外培养实验表明, T 细胞表面的 CD137 表达水平低于正常水平, 在衰老后期表达高峰提前出现, 之后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。Fas 与 FasL 属于 TNFR/TNF 超家族成员, 其结合可诱发细胞凋亡^[13]。研究表明, 老年人群 T 细胞表面 Fas 表达水平增加, 且对老龄组接受抗原刺激后的 T 细胞进行分析发现, FasL⁺ 细胞比例升高, DNA 规律性裂解片段显著增多, 提示 T 细胞凋亡增多^[8]。

CD28 分子表达下调可促进 IL-2 分泌减少, IL-2 水平的下降又使 CD28 表达水平进一步降低, 形成正反馈调控体系。IL-2 表达下降可导致自身反应性 T 细胞增殖, 诱发自身免疫性疾病。研究表明, TNF- α 作为极为重要的促炎细胞因子, 老龄鼠及老年人 T 细胞分泌 TNF- α 显著升高, 可引起细胞凋亡增多^[14]。此外, 在机体衰老机制研究中, 促炎细胞因子 IL-4、IL-6、IL-10 和 INF- γ 等分泌增多。研究证实, 高龄小鼠 Treg 中 IL-10 分泌增多, 树突状细胞 (dendritic cells, DC) 表面共刺激分子 CD86 表达下调, 扰乱氧化还原微环境, 显著抑制 T 细胞增殖^[7]。

研究表明, 蛋白酪氨酸磷酸酶 SHP-1 可抑制衰老过程中的 T 细胞活化, 而通过药物抑制 SHP-1 后, 可使老年组 TCR/CD28 依赖的淋巴细胞增殖和 IL-2 分泌恢复至青年组水平^[15]。衰老过程中 T 细胞抗原受体 (TCR) 功能遭到破坏,

* 基金项目: 国家科技支撑项目 (2015BAI12B12); 国家自然科学基金 (31570877, 31570908, 81171653, 30950022); 国家自然科学基金海外及港澳学者合作研究基金 (31428005)。

作者简介: 陈陆俊, 1981 年生, 男, 博士, 主要从事细胞免疫学研究。

通信作者: 蒋敬庭, 教授, 博士研究生导师, E-mail: jiangjingting@suda.edu.cn。

研究证实其主要作用机制是老年人群 CD4⁺ T 细胞双特异性磷酸酶 6 (DUSP6) 的表达水平增加, 导致 TCR 信号途径中细胞外调节蛋白激酶 (ERK) 活性减弱^[16]。此外, 衰老 CD4⁺ T 细胞中 IKK-NF- κ B 信号通路异常激活, 可抑制 CD4⁺ T 细胞中 JNK 通路活性, 使其大量分泌 TNF- α 等促炎细胞因子, 并表现出凋亡抗性, 使其免疫功能发生紊乱^[17]。

2 衰老与 B 细胞

B 淋巴细胞在机体的体液免疫及细胞免疫应答中均发挥重要作用。衰老个体 B 细胞分化发育发生改变, 淋巴样干细胞减少, 长寿髓样干细胞增多^[18], 向祖 B 细胞分化的能力下降^[19]。祖 B 细胞向前 B 细胞发育的过程中, 重组激活酶 (RAG) 的表达水平降低, 导致前 B 细胞数量下降。研究显示, IgM 型记忆性 B 细胞数量在老年人组与年轻人组间的差异无统计学意义, 但其绝对数量下降, 导致接种肺炎球菌多糖疫苗的老年人体内特异性抗体浓度降低, 进而容易感染肺炎链球菌^[20]。Frasca 等^[21]研究发现, CD27⁺ 记忆性 B 细胞减少而 CD27⁻ 幼稚 B 细胞增多; 也有研究显示, CD27⁻ 幼稚 B 细胞减少而 CD27⁺ 记忆性 B 细胞无代偿性增加。以上不同的观点可能与实验人群的年龄差异有关。此外, 最近的研究发现, CD24⁻ CD38⁻ B 淋巴细胞在老年人群中增加, 且促炎细胞因子 TNF- α 的分泌增加, 参与了老年人群体内的炎症状态^[22]。B 细胞表面协同刺激分子的表达下降可影响 B 细胞的功能及抗体分泌。研究表明, 随着衰老的出现, 抗 CD40/IL-4 刺激的 CD19⁺ B 细胞类别转换能力明显下降并可促进 E47 的表达, 同时引发活化诱导胞苷脱氨酶 (AID) 及 IgG 缺陷^[21]。亦有研究表明, 高龄鼠中成熟的滤泡 B 细胞获得了产生促炎细胞因子 TNF- α 的能力, 而 E47/E2A 和 AID 的表达减少, 给予抗 TNF- α 抗体中和治疗后其表达水平可恢复^[23]。AID 是体细胞高频突变及类别转换重组所必需的蛋白质, 而后者在抗体亲和力成熟中发挥重要作用, 因此推测衰老影响了此过程, 减弱了对外来抗原的刺激应答能力, 影响了体液免疫应答水平。

3 衰老与天然杀伤(NK)细胞

NK 细胞是天然免疫系统中的重要效应细胞群体。研究表明, 衰老显著影响 NK 细胞的数量、表型及功能, 在健康老年人群外周血中 NK 细胞数目增加, 其中 CD56^{bright} NK 细胞数减少而 CD56^{dim} NK 细胞数增加^[24-26]。与年轻人群相比, 老年人群 NK 细胞表型的改变降低了细胞毒性激活受体 (如 NKp30、NKp46 和 DNAM-1 等) 的表达水平^[27]。NK 细胞除具有细胞毒性功能, 还具有分泌免疫调节细胞因子作用。研究表明, 衰老对 NK 细胞分泌的细胞因子也产生影响, 譬如巨噬细胞炎性蛋白 1 α (MIP-1 α) 以及 IL-8 都随着衰老而减少^[28]。在健康老年人群中, 虽然单个 NK 细胞介导的细胞毒性降低, 但由于总体数目的增加, 维持了 NK 细胞的整体活性, 而患有慢性疾病或衰弱的老年人群 NK 细胞介导的细胞毒性比较低, 从而导致感染和死亡率增加。有学者通过对人和小鼠的体外实验发现, 衰老可明显减弱 NK 细胞的成熟和细胞毒性, 并与三磷酸肌醇的产生过程受损密切相关^[28-32]。目前对于衰老过程中 NK 细胞的各种变化机制尚待明确。但有研究表明, 老年人群总 NK 细胞数目的变化与

体质指数 (BMI) 呈正相关, 而 CD56^{bright} NK 细胞数目与 C 反应蛋白 (CRP) 水平呈负相关, 表明慢性炎症参与了此过程^[33]。衰老小鼠 NK 细胞成熟的缺陷与骨髓间充质基质细胞未提供促进成熟的因子有关, 而且通过加入细胞因子 IL-15 与其受体 IL-15R α 进行进一步实验发现 NK 细胞数目增加, 但该类 NK 细胞并不是成熟的 NK 细胞^[34]。因此, NK 细胞在机体抵抗病原微生物感染及抗肿瘤中起重要作用。

4 衰老与 DC 细胞

DC 是专职 APC, 其主要功能是摄取、加工处理和提呈抗原, 从而启动适应性免疫应答。成熟 DC 可分为 2 个亚群: 髓样树突状细胞 (mDC) 和浆细胞样树突状细胞 (pDC)。通过研究不同年龄恒河猴 (<4 岁或 >19 岁) 的 DCs 数量发现, 高龄组 mDCs 数目减少, 而两组 pDCs 数目差异无显著统计学意义^[35]。亦有研究表明, 健康老年人群与青年人群外周血中的 mDC 数目无差异, 但老年人群 pDC 数量减少^[36-37]。这一结果差异的原因可能与选择人群的种族相关。此外, 有学者研究显示, 与健康老年人群相比, 合并阿尔兹海默症等慢性疾病的老年人群 mDC 数量显著下降^[37]。

DC 通过分泌多种细胞因子参与免疫反应, 大量研究表明衰老过程中细胞因子的分泌受到影响。Della 等^[38]报道, 在老年人群中受脂多糖 (LPS) 介导的 pDCs 分泌 IL-12 减少。Panda 等^[39]发现, 多种 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 激动剂刺激后, pDCs 分泌 TNF- α 、IL-6 和 IL-12 减少, 表明 pDCs 对细胞因子的影响是通过 IFN- α 分泌减少而实现的。

衰老可影响 DC 作用的主要信号通路。磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3Ks) 信号途径通过 LPS 负性调节 TLR 信号, 衰老过程中丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (AKT) 活化受损可促进 p38 MAP 激酶的活化及磷酸化水平提高, 同时可增加促炎细胞因子的分泌; 除了对 TLR 信号影响, PI3Ks 还影响 DCs 吞噬作用和迁移过程中细胞骨架运动, PI3Ks 信号通路破坏可导致 DCs 吞噬功能下降及迁移受到抑制; 同时研究还发现在衰老的 DCs 中 *PTEN* 基因表达水平上调并负性调节 PI3Ks 信号通路^[36]。后续研究发现, 老年人群中 DCs 可通过提高 NF- κ B p65 活性导致干扰素调节因子 3 (IRF3) 活性增强, 最终导致对自身抗原应答的 IFN- α 分泌增多^[40]。

5 衰老与其他免疫细胞

除了上述几种免疫细胞改变外, Enioutina 等^[41]发现在老龄小鼠组织及外周循环血中髓源性抑制细胞 (MDSCs) 数量显著增加。此外, 普通老年组及高龄孱弱的老年组较健康成年组 MDSCs 数量显著增加^[42]。由于 CD15⁺ MDSC 是产生氧自由基 (reactive oxygen species, ROS) 的主要来源, 而 ROS 损伤学说是衰老机制中得到普遍认可的重要理论之一, 因此我们推测 MDSCs 可能参与衰老过程^[43]。巨噬细胞也是重要的机体免疫细胞之一, 越来越多的研究表明, 在人及小鼠体内巨噬细胞的功能随着衰老而下降^[44]。另外, 衰老的巨噬细胞分泌巨噬细胞炎性蛋白 MIP-1 α 、MIP1 β 和 MIP2 的能力下降, 从而影响特异性免疫应答的激活, 导致老年人抗感染免疫力下降^[45]。

6 衰老的其他研究

多项证据表明衰老并非静态的细胞终点,而是与正常或疾病等过程相关的系列动态细胞状态。因此,怎样利用不断出现的新信息来选择性清除有害的衰老细胞群体,对于延缓衰老、延长健康寿命具有重要作用^[46]。端粒酶对于长期维持和保护端粒具有重要作用。酵母端粒酶早期失活会导致细胞出现短暂的 DNA 损伤应答,这一过程会加速细胞衰老,并且端粒酶失活早期导致的衰老加速过程发生在端粒缩短诱导的细胞衰老之前^[47]。端粒酶作为一种重要的“细胞开关”对于健康老龄化非常关键,可以帮助健康细胞保持分裂和生长的状态,如在老年人机体中产生新型的肺脏和肝脏组织等^[48]。此外,机体健康及器官正常运转得益于一个良好的维护系统,干细胞在这个过程中发挥重要作用。*Sox4* 基因介导了衰老、干细胞和癌症等生理过程的相互关联,参与组织维护机制^[49]。研究表明,异染色质的高级结构失序(disorganization)是人类干细胞衰老的驱动力之一,这为延缓机体衰老提供了新的潜在靶点^[50]。

7 展望

免疫细胞与衰老密切相关。免疫系统不仅增强宿主抵抗力,防御病原体入侵,还能识别体内突变细胞,起免疫监护作用。免疫系统的功能随年龄增长而减退,处于衰老过程中的个体通常不能识别体内细胞或分子的细微变化,即使能识别也不能有效调动免疫反应有效地加以清除。因此,随着恶劣细胞的发生率增高,通过补充免疫细胞不仅能消灭体内残存的衰老细胞,还能有效提高机体免疫系统的应答水平,最大可能地恢复细胞正常的生长调节,为恢复机体健康提供了新的途径。随着年龄的增长,机体 TCR 多样性减少、T 细胞耗竭,应尽早进行多样性免疫细胞的存储,保存越早其多样性越完善。改变免疫细胞的活性和数量,在免疫细胞抗衰老的精准医疗模式中可提供重要的临床应用价值。

8 参考文献

- [1] Linton PJ, Thoman ML. Immunosenescence in monocytes, macrophages, and dendritic cells: lessons learned from the lung and heart[J]. *Immunol Lett*, 2014, 162(1 Pt B): 290-297.
- [2] Lang PO, Govind S, Michel JP, et al. Immunosenescence: implications for vaccination programmes in adults[J]. *Maturitas*, 2011, 68(4): 322-330.
- [3] Saavedra D, García B, Lorenzo-Luaces P, et al. Biomarkers related to immunosenescence: relationships with therapy and survival in lung cancer patients[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2015. [Epub ahead of print]
- [4] Macaulay R, Akbar AN, Henson SM. The role of the T cell in age-related inflammation[J]. *Age (Dordr)*, 2013, 35(3): 563-572.
- [5] Aspinall R, Andrew D. Thymic involution in aging[J]. *J Clin Immunol*, 2000, 20(4): 250-256.
- [6] Yu HT, Park S, Shin EC, et al. T cell senescence and cardiovascular diseases[J]. *Clin Exp Med*, 2015. [Epub ahead of print]
- [7] Garg SK, Delaney C, Toubai T, et al. Aging is associated with increased regulatory T-cell function[J]. *Aging Cell*, 2014, 13(3): 441-448.
- [8] Van Der Geest KS, Abdulhadi WH, Tete SM, et al. Aging disturbs the balance between effector and regulatory CD4⁺ T cells[J]. *Exp Gerontol*, 2014, 60: 190-196.
- [9] Romanyukha AA, Yashin AI. Age related changes in population of peripheral T cells: towards a model of immunosenescence[J]. *Mech Ageing Dev*, 2003, 124(4): 433-443.
- [10] Sikora E. Activation-induced and damage-induced cell death in aging human T cells[J]. *Mech Ageing Dev*, 2015, 151: 85-92.
- [11] Onyema OO, Decoster L, Njemini R, et al. Chemotherapy-induced changes and immunosenescence of CD8⁺ T-cells in patients with breast cancer[J]. *Anticancer Res*, 2015, 35(3): 1481-1489.
- [12] Lee S, Mittler RS, Moore ML. Targeting CD137 enhances vaccine-elicited anti-respiratory syncytial virus CD8⁺ T cell responses in aged mice[J]. *J Immunol*, 2014, 192(1): 293-299.
- [13] Mountz JD, Wu J, Zhou T, et al. Cell death and longevity: implications of Fas-mediated apoptosis in T-cell senescence[J]. *Immunol Rev*, 1997, 160: 19-30.
- [14] Dimenna L, Latimer B, Parzych E, et al. Augmentation of primary influenza A virus-specific CD8⁺ T cell responses in aged mice through blockade of an immunoinhibitory pathway[J]. *J Immunol*, 2010, 184(10): 5475-5484.
- [15] Le Page A, Fortin C, Carneau H, et al. Downregulation of inhibitory SRC homology 2 domain-containing phosphatase-1 (SHP-1) leads to recovery of T cell responses in elderly[J]. *Cell Commun Signal*, 2014, 12: 2.
- [16] Li C, Yu M, Lee WW, et al. Decline in miR-181a expression with age impairs T cell receptor sensitivity by increasing DUSP6 activity[J]. *Nat Med*, 2012, 18(10): 1518-1524.
- [17] Sgarbanti M, Marsili G, Remoli AL, et al. IκB kinase ε targets interferon regulatory factor 1 in activated T lymphocytes[J]. *Mol Cell Biol*, 2014, 34(6): 1054-1065.
- [18] Liang Y, Van Zant G, Szilvassy SJ. Effects of aging on the homing and engraftment of murine hematopoietic stem and progenitor cells[J]. *Blood*, 2005, 106(4): 1479-1487.
- [19] 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.
- [20] Frasca D, Diaz A, Romero M, et al. Age effects on B cells and humoral immunity in humans[J]. *Ageing Res Rev*, 2011, 10(3): 330-335.
- [21] Frasca D, Landin AM, Lechner SC, et al. Aging down-regulates the transcription factor E2A, activation-induced cytidine deaminase, and Ig class switch in human B cells[J]. *J Immunol*, 2008, 180(8): 5283-5290.
- [22] Buffa S, Pellicanò M, Bulati M, et al. A novel B cell population revealed by a CD38/CD24 gating strategy: CD38⁻CD24⁻ B cells in centenarian offspring and elderly people[J]. *Age (Dordr)*, 2013, 35(5): 2009-2024.
- [23] Frasca D, Romero M, Diaz A, et al. A molecular mechanism for TNF-α-mediated downregulation of B cell responses[J]. *J Immunol*, 2012, 188(1): 279-286.
- [24] Solana R, Tarazona R, Gayoso I, et al. Innate immunosenescence: effect of aging on cells and receptors of the innate immune system in humans[J]. *Semin Immunol*, 2012, 24(5): 331-341.
- [25] Solana R, Campos C, Pera A, et al. Shaping of NK cell subsets by aging[J]. *Curr Opin Immunol*, 2014, 29: 56-61.
- [26] Campos C, Pera A, Sanchez-Correa B, et al. Effect of age and CMV on NK cell subpopulations[J]. *Exp Gerontol*, 2014, 54: 130-137.
- [27] Gayoso I, Sanchez-Correa B, Campos C, et al. Immunosenescence

- of human natural killer cells[J]. *J Innate Immun*, 2011, 3(4): 337-343.
- [28] Miyaji C, Watanabe H, Toma H, *et al.* Functional alteration of granulocytes, NK cells, and natural killer T cells in centenarians [J]. *Hum Immunol*, 2000, 61(9): 908-916.
- [29] Nogusa S, Ritz BW, Kassim SH, *et al.* Characterization of age-related changes in natural killer cells during primary influenza infection in mice[J]. *Mech Ageing Dev*, 2008, 129(4): 223-230.
- [30] Fang M, Roscoe F, Sigal LJ. Age-dependent susceptibility to a viral disease due to decreased natural killer cell numbers and trafficking [J]. *J Exp Med*, 2010, 207(11): 2369-2381.
- [31] Beli E, Clinthorne JF, Duriancik DM, *et al.* Natural killer cell function is altered during the primary response of aged mice to influenza infection[J]. *Mech Ageing Dev*, 2011, 132(10): 503-510.
- [32] Beli E, Duriancik DM, Clinthorne JF, *et al.* Natural killer cell development and maturation in aged mice [J]. *Mech Ageing Dev*, 2014, 135: 33-40.
- [33] Campos C, Pera A, Lopez-Fernandez I, *et al.* Proinflammatory status influences NK cells subsets in the elderly[J]. *Immunol Lett*, 2014, 162(1 Pt B): 298-302.
- [34] Nair S, Fang M, Sigal LJ. The natural killer cell dysfunction of aged mice is due to the bone marrow stroma and is not restored by IL-15/IL-15R α treatment [J]. *Aging Cell*, 2015, 14(2): 180-190.
- [35] Asquith M, Haberthur K, Brown M, *et al.* Age-dependent changes in innate immune phenotype and function in rhesus macaques (*Macaca mulatta*) [J]. *Pathobiol Aging Age Relat Dis*, 2012, 2. doi: 10.3402/pba.v2i0.18052.
- [36] Agrawal A, Agrawal S, Cao JN, *et al.* Altered innate immune functioning of dendritic cells in elderly humans: a role of phosphoinositide 3-kinase-signaling pathway[J]. *J Immunol*, 2007, 178(11): 6912-6922.
- [37] Jing Y, Shaheen E, Drake RR, *et al.* Aging is associated with a numerical and functional decline in plasmacytoid dendritic cells, whereas myeloid dendritic cells are relatively unaltered in human peripheral blood[J]. *Hum Immunol*, 2009, 70(10): 777-784.
- [38] Della Bella S, Bierti L, Presicce P, *et al.* Peripheral blood dendritic cells and monocytes are differently regulated in the elderly[J]. *Clin Immunol*, 2007, 122(2): 220-228.
- [39] Panda A, Qian F, Mohanty S, *et al.* Age-associated decrease in TLR function in primary human dendritic cells predicts influenza vaccine response[J]. *J Immunol*, 2010, 184(5): 2518-2527.
- [40] Agrawal A, Tay J, Ton S, *et al.* Increased reactivity of dendritic cells from aged subjects to self-antigen, the human DNA[J]. *J Immunol*, 2009, 182(2): 1138-1145.
- [41] Enioutina EY, Bareyan D, Daynes RA. A role for immature myeloid cells in immune senescence [J]. *J Immunol*, 2011, 186(2): 697-707.
- [42] Verschoor CP, Johnstone J, Millar J, *et al.* Blood CD33⁺ HLA-DR⁻ myeloid-derived suppressor cells are increased with age and a history of cancer[J]. *J Leukoc Biol*, 2013, 93(4): 633-637.
- [43] Kotsakis A, Harasymczuk M, Schilling B, *et al.* Myeloid-derived suppressor cell measurements in fresh and cryopreserved blood samples[J]. *J Immunol Methods*, 2012, 381(1/2): 14-22.
- [44] Lloberas J, Celada A. Effect of aging on macrophage function[J]. *Exp Gerontol*, 2002, 37(12): 1325-1331.
- [45] Swift ME, Burns AL, Gray KL, *et al.* Age-related alterations in the inflammatory response to dermal injury [J]. *J Invest Dermatol*, 2001, 117(5): 1027-1035.
- [46] Baker DJ, Perez-Terzic C, Jin F, *et al.* Opposing roles for p16Ink4a and p19Arf in senescence and ageing caused by BubR1 insufficiency[J]. *Nat Cell Biol*, 2008, 10(7): 825-836.
- [47] Xie Z, Jay KA, Smith DL, *et al.* Early telomerase inactivation accelerates aging independently of telomere length[J]. *Cell*, 2015, 160(5): 928-939.
- [48] Tucey TM, Lundblad V. Regulated assembly and disassembly of the yeast telomerase quaternary complex [J]. *Genes Dev*, 2014, 28(19): 2077-2089.
- [49] Foronda M, Martínez P, Schoeftner S, *et al.* Sox4 links tumor suppression to accelerated aging in mice by modulating stem cell activation[J]. *Cell Rep*, 2014, 8(2): 487-500.
- [50] Zhang W, Li J, Suzuki K, *et al.* Aging stem cells. A Werner syndrome stem cell model unveils heterochromatin alterations as a driver of human aging[J]. *Science*, 2015, 348(6239): 1160-1163.

(收稿日期:2015-09-08)

(本文编辑:许晓蒙)