

小鼠生长过程中 T 淋巴细胞变化的研究进展

陶新鑫, 马丽娜, 姚新生

(遵义医学院 免疫学教研室, 遵义 563000)

摘要: 机体衰老过程中不仅免疫器官组织会发生相应的变化, 免疫功能也会下降。T 淋巴细胞是免疫系统的主要组成部分, 不仅参与体液免疫, 也参与细胞免疫。鉴于国内对 T 淋巴细胞增龄性变化研究较少, 本文主要综述小鼠衰老过程中, 不同月龄小鼠 T 淋巴细胞亚群的数量和功能的变化。整理发现, 小鼠成年之后, $CD4^+$ T 淋巴细胞在胸腺、外周血和脾脏中均发生增龄性的减少, $CD8^+$ T 细胞则仅在胸腺中发生增龄性的减少, 而在外周血和脾脏中发生增龄性的增加, 但两者都会出现一定的功能障碍, 其中包括增殖能力和免疫功能。

关键词: 不同月龄小鼠; 衰老; T 淋巴细胞数量; T 淋巴细胞亚群; T 淋巴细胞功能

中图分类号: R392.12

文献标志码: A

文章编号: 1001-2478(2018)02-0152-06

机体衰老过程中, 胸腺、骨髓和体液环境是影响免疫衰老的重要因素, 其中胸腺是影响免疫衰老的重要器官。而 T 淋巴细胞主要介导机体适应性免疫应答, T 淋巴细胞依据其表面的抗原识别受体 TCR 可分为 2 大类: $TCR\alpha\beta$ T 细胞和 $TCR\gamma\delta$ T 细胞。 $\alpha\beta$ T 细胞主要为 $CD4$ 和 $CD8$ 单阳性细胞, 在外周血中, $TCR\alpha\beta$ T 细胞占成熟 T 淋巴细胞的 (90~95)%。外周血中 $\gamma\delta$ T 细胞占成熟 T 淋巴细胞的 (0.5~10)%^[1], 而这些亚群在免疫系统中起重要作用。有研究表明, 新生儿常常因胸腺发育不全, 易反复发生病毒、真菌或卡氏肺囊虫感染。小鼠由成年期步入老年期, 胸腺发生增龄性退化, 其体质量随增龄而减轻, 免疫功能也随之下落。和幼龄动物相比, 老年动物 T 淋巴细胞发生了显著变化, 主要表现为: T 淋巴细胞量和质的变化; T 淋巴细胞亚群组成的变化; T 淋巴细胞细胞因子表达的变化等。

1 不同月龄小鼠免疫组织结构及数量的变化

根据小鼠年龄划分为 4 个阶段: (0~3) 月龄为幼年小鼠, (3~6) 月龄为青年小鼠, (10~14) 月龄为壮年小鼠, (18~24) 月龄为老年小鼠。随着小鼠

的增龄, 其免疫器官组织相关结构会发生变化, T 淋巴细胞和细胞因子也会发生变化, 如 T 淋巴细胞的增殖能力及脾脏细胞诱导 IL-2 的能力下降^[2]。小鼠中初始 $CD4^+$ T 细胞的寿命为 (20~60) d^[3], 而初始 $CD8^+$ T 细胞的寿命为 (70~120) d^[3-4]。随着月龄的增长, $CD4^+$ T 细胞数量变少^[5], $CD8^+$ T 细胞数量增多, $CD4^+/CD8^+$ T 细胞的比值下降^[6-7]。

1.1 胸腺 随着小鼠月龄的增加, 胸腺皮质和髓质比例下降, 经 HE 染色切片显示边界消失, 有“分泌液泡”出现。同时, 实验结果表明, 当小鼠衰老时, 胸腺皮质变薄, 未成熟的前 T 细胞逐渐减少^[8]。在人体胸腺中, T 淋巴细胞的发育大约以每年 3% 的速度减少, 在中年之后, 以相对较慢的比例减少^[9]。10 月龄的小鼠骨髓中的初始 T 淋巴细胞数量比 3 月龄的小鼠少 (2~5)%^[10], 其干细胞迁移至胸腺的能力及分化能力下降^[11], 使胸腺 T 细胞数量减少^[10]。Youm 等^[12]的研究结果表明, 成纤维细胞生长因子 21 (fibroblast growth factor 21, FGF-21) 是将代谢系统和免疫系统联系起来的重要细胞因子, 并且通过阻止增龄性的胸腺退化来调节外周 T 细胞的稳态。对于小鼠来说, 不同的 T 细胞亚群可在胎儿时期的胸腺中发育, 也可以在成熟的胸腺中发育, 还可以在胸腺外发育。小鼠胸腺在出生后 (3~4) 周内继续发育, 即 (0~1) 月龄幼年小鼠 T 淋巴细胞发育并不成熟, 仅有原始 T 细胞, 并在胸腺中接受阴性和阳性选择, 之后分化为成熟的 T 淋巴细胞, 由胸腺内迁移到外周淋

收稿日期: 2017-04-12

基金项目: 教育部新世纪优秀人才支持计划 (NCET-10-0095); 国家自然科学基金地区基金项目 (81660269)

作者简介: 陶新鑫 (1994—), 女, 免疫学硕士生, 主要从事肿瘤免疫研究

通信作者: 姚新生 (E-mail: immunology01@126.com)

巴组织中^[13]。Vianna等^[14]提出,胸腺T细胞的迁移对于Treg的稳态是必不可少的。Hogan等^[15]在小鼠实验中发现当使用白消安去除骨髓的造血干细胞后,将外源性的供体细胞注入到小鼠体内,供体细胞在2周后分化出 $CD4^+CD8^-$ T细胞,4周后出现 $CD4^+CD8^+$ T细胞及单阳性T细胞($CD4^+CD8^-$ 或 $CD4^+CD8^+$ T细胞),胸腺发育过程中,各个阶段的T淋巴细胞在6周时达到高峰。Kondo等^[16]证实缺乏特异性核基质结合区结合蛋白1(special AT-rich sequence binding protein 1, SATB1),T淋巴细胞在胸腺中发育成双阳性 $CD4^+CD8^+$ T细胞的过程会受到严重的抑制,比起 $CD4^+$ T细胞, $CD8^+$ T细胞受到的阻碍更大。虽然并没有观察到双阴性选择过程会因SATB1受到阻碍,但研究者仍然认为前体胸腺细胞会受到SATB1的影响,SATB1基因敲除的小鼠会在出生3d后死亡。 $CD4^+CD8^-$ 细胞在外皮质,占胸腺细胞总数的(2~3)%,属于分裂增殖旺盛的细胞,而 $CD4^+CD8^+$ T细胞最多,占胸腺细胞总数的80%,其中只有(10~20)%的双阳性细胞可进一步发育分化成 $CD4^+CD8^-$ 或 $CD4^+CD8^+$ T细胞,单阳性T细胞占胸腺细胞总数的15%^[17]。nTreg在胸腺中发育分化,占总 $CD4^+$ T细胞数的(1~3)%,小鼠出生3d后,它们迁移至外周。Yang等^[18]的实验证明,小鼠出生后2d在胸腺中能检测出少量的Treg,4d后检测出大量的Treg。直到35d后Treg仍然在增加。由于小鼠胸腺成年后会发生增龄性退化,且其T淋巴细胞依赖于胸腺发育,所以 $CD4^+$ T细胞和 $CD8^+$ T细胞都会发生增龄性减少。

1.2 脾脏 随着小鼠月龄的增加,脾脏红髓、白髓结构变得不规则,脾小体边缘常不完整。有研究发现,在BALB/c小鼠脾脏中,2月龄、8月龄、20月龄 $CD3^+$ T细胞占总细胞的比例分别为47.8%、50.1%、36.3%。而2月龄、8月龄、20月龄 $CD4^+$ T细胞占总细胞的比例分别为17.8%、5.0%、9.8%。另外,2月龄、8月龄、20月龄 $CD8^+$ T细胞占总细胞的比例分别为4.5%、2.2%、3.7%^[19]。通过对C57BL/6小鼠的研究,位于脾脏和淋巴结中的Treg的数量在老年小鼠中比在青年小鼠中增长了约30%,且Treg所分泌的IL-10也随着年龄的增加而增多^[20]。同时,Lim等^[21]也通过对比2月龄和15月龄C57BL/6小鼠脾脏中Th17的比例,发

现Th17随着年龄的增长比例增高,其原因在于初始 $CD4^+$ T细胞向Th17分化的数量增加。

1.3 外周血 伴随着胸腺增龄性退化,其外周血T细胞的多样性也受到限制。BALB/c小鼠在10月龄之前脾淋巴细胞亚群的相对比例并无明显变化,而 $CD3^+CD45RA^+$ T细胞(初始T细胞)在19月龄大小的小鼠中明显降低, $CD4^+CD8^-$ 和 $CD3^+CD45RA^+$ T细胞量随年龄增长而下降^[8],这与外周血中初始T细胞减少相一致^[22]。 $CD4^+CD8^+$ T细胞在T淋巴细胞中的比例也随着年龄的增加而下降。Xie等^[6]在对不同月龄小鼠的T细胞体外培养过程中发现T细胞的增殖能力会随着年龄的增加而下降,7月龄及21月龄C57BL/6小鼠T细胞增殖能力无明显区别,但与2月龄相比,有显著的区别。同时,相关学者发现 $CD4^+$ T细胞的增殖在老年小鼠中受到抑制,这与IL-6高表达有关。Hogan等^[15]在实验研究中发现,假设没有新的 $CD4^+$ 或 $CD8^+$ T细胞在胸腺中产生,那么12月龄的WT CD45.1小鼠的外周血大约存在15%的初始T细胞。同时,Hogan等^[15]还提出这样一个假设:外周血初始T细胞在小鼠(6~8)周时数量基本稳定,此后外周血初始T细胞数量的维持却跟胸腺输出T细胞无关。而Goronzy等^[23]也提出小鼠初始T细胞依赖于胸腺,而人成年之后,外周血会通过稳态增殖保持一定的数量。记忆性T细胞会在体内保持低速分裂,存活时间长,在体内维持一定水平^[24],占体内T细胞总数的(5~10)%^[25]。Xie等^[6]以3组不同月龄的C57BL/6小鼠(2月龄、7月龄、21月龄)进行对比实验,发现记忆性T细胞在T细胞中的比例会随着年龄的增长而增加。值得一提的是,与人类不同,小鼠中 $CD8^+CD28^+$ T细胞在 $CD8^+$ T细胞中的比例随着年龄的增长而上升^[6]。nTreg在小鼠出生3d后在胸腺中发育分化,迁移至外周,占外周血 $CD4^+$ T细胞总数的(5~10)%^[26]。Treg有增龄性上升趋势,老年小鼠中 $CD4^+$ T细胞大部分为Treg^[6],Tsukamoto等^[27]也在实验中证实在老年小鼠中存在有大量Treg。研究证实,小鼠体内TGF- β 的浓度对T淋巴细胞向Th17或是Treg方向的分化存在关键作用^[28],并且相关实验证明,iTreg和Th17的细胞数量可因为共生菌群的组分而发生动态变化^[29]。活化T淋巴细胞数量减少与Treg增多有关^[30]。

2 T淋巴细胞的功能与小鼠月龄的相关性

随着小鼠月龄的增长, T淋巴细胞功能也会发生一定的变化, T淋巴细胞受丝裂原刺激后, 其增殖和分泌细胞因子的能力下降, 特别是 Treg 的累积会破坏 CD8⁺ CTL 和 NK 细胞的活性。在此, 将从 3 类 T 淋巴细胞即 CD4⁺ T、CD8⁺ T 细胞和 Treg 的角度, 分别介绍对应于小鼠不同月龄时其功能的变化。

2.1 CD4⁺ T 细胞 CD4⁺ T 细胞随着小鼠年龄的增加不仅数量会变少, 而且存在功能障碍。Tsukamoto 等^[27]发现 CD4⁺ T 细胞发生增龄性功能障碍, 其主要原因在于 IL-6 的高表达及 IFN- γ 的低表达。Zhang 等^[31]也指出随着年龄的增长, 老化的 T 淋巴细胞对 IL-6 有抑制反应, 老化的初始 T 细胞对 IL-6 的刺激信号反应能力下降, 导致其向 Th1 和 Tfh 的分化也减少。然而, 在老年小鼠中, 初始 T 细胞仍然会分化成 Th1 和细胞毒性 CD4⁺ T 细胞(cytotoxic CD4 cell, ThCTL), 与青年小鼠不同, 这些细胞会发生更多的炎症反应和细胞毒反应。Tsukamoto 等^[27]证实, 2 月龄 C57BL/6 小鼠中 CD4⁺ T 细胞能够成功清除肿瘤, 但是在 (18~24) 月龄老年小鼠中补充肿瘤特异性 CD4⁺ T 细胞却不能抑制肿瘤, 这是由于与年龄相关的 IL-6 的增加抑制了 Th1 的分化和对肿瘤特异性 CD8⁺ T 细胞的诱导。

Tfh 辅助抗原特异性 B 细胞增殖、分化, 形成生发中心, 而滤泡调节性 T 细胞(follicular regulatory T cell, Tfr)抑制生发中心反应。Vaeth 等^[32]发现钙池操纵的钙离子通道(store-operated Ca²⁺ entry, SOCE)对 Tfh 和 Tfr 有双重调节作用, 从而使 B 细胞特异性应答, 参与记忆性 B 细胞的调节。Zhang 等^[31]在 A/PR8/34 流感感染的老年小鼠中发现, Tfh 的发育会延迟和减少, 这与受损的生发中心的形成一致。并且, 有缺陷的 Tfh 的发育可能是导致长寿型浆细胞减少的原因。

辅助性 T 细胞 Th9 与其他亚群相比, 不仅大量表达 IL-9, 还表达大量的 IL-25 受体, 即 IL-17RB^[33]。相关研究发现, Th9 在肿瘤免疫中发挥重要的效应。一方面, 它通过分泌 IL-9 和 IL-21 促进肥大细胞、DC、CTL 和 NK 细胞活化, 还延长 DC 存活时间, 发挥其抗肿瘤作用; 另一方面, 由于 IL-9 能促进肿瘤细胞的增殖和迁移, 会促使疾

病进一步恶化^[34]。

自身特异性抗原 Th17 可引起严重的自身免疫性炎症反应, 如银屑病^[35]、慢性特异性皮炎^[36]。Liu 等^[37]证明通过抑制 IL-17 诱导的皮肤增生, 减少体内 Th17 诱导的炎症细胞, 可在小鼠重度耐药哮喘模型中有效缓解气道高反应性。Lim 等^[21]研究表明在老年个体中, Th17 分化增强可能会促进 Th17 介导的自身免疫病的发展。在干眼病的研究中, McClellan 等^[38]通过对比 4 周龄、(4~6) 月龄和 24 月龄的 C57BL/6 小鼠模型, 证明了随着年龄的增长, 一方面, CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞在结膜中浸润增加; 另一方面, IFN- γ 和 IL-17A 的转录表达增加, 导致干眼病的发生率增加。随着年龄的增长, Th17 在体内增多, 并且大量表达 IL-17、IL-22 等 Th17 细胞因子, 这些炎症细胞因子的增多也许会引起疾病的恶化, 如结肠炎^[39]。

2.2 CD8⁺ T 细胞 Dawany 等^[44]研究证实了 C57BL/6 小鼠中 18 月龄以上的老年小鼠的 CD8⁺ T 细胞与 (6~8) 周龄青年小鼠的 CD8⁺ T 细胞的众多基因表达有差异, TCR 和 CD28 基因表达在老年小鼠明显降低。CTL 在杀伤靶细胞的同时不损伤自身, 可反复杀伤多个靶细胞。相关研究发现, CD8⁺ T 细胞在不同抗原存在时活化为效应细胞所依赖的细胞因子不同, 如李斯特菌感染时, 需要 IL-12 诱导 CD8⁺ T 细胞^[45], 而脑膜炎病毒感染时需 IFN- α/β ^[46]。CTL 可介导 IV 型超敏反应, 如接触性皮炎^[47]和寻常型天疱疮^[48]。CTL 在肿瘤免疫中也发挥重要的抑制肿瘤生长的作用, 如胰腺癌^[49]。Tsukamoto 等^[27]进一步发现在 (18~24) 月龄老年小鼠中, CD4⁺ T 细胞不能辅助 CD8⁺ T 细胞产生抗肿瘤免疫反应。Kannarkat 等^[50]发现大脑中 CD8⁺ T 细胞上 G 蛋白信号调节器 10(regulator of G-protein signaling 10, RGS10) 的表达的增龄性变化, 可能与神经退行性疾病有关。Fulton 等^[51]的数据表明在 18 月龄以上的老年小鼠和 (6~8) 周龄青年小鼠中, 呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV) 特异性 CD8⁺ T 细胞的表型和功能是相似的, 但是在 RSV 感染后 RSV 特异性反应在急性 T 细胞反应的峰值的降低, 可能是由于固有免疫反应中激活初始 T 淋巴细胞的能力减弱或初始 T 细胞的增殖能力的内在缺陷。

2.3 Treg

Treg 属于 CD4⁺ T 细胞亚群, 同时, 也发现

了一类具有负调节作用的 CD8⁺ Treg。Treg 会抑制自身反应性 T 细胞及多种免疫细胞，Treg 通过释放更多的 IL-2、下调 CD86 的表达来抑制免疫细胞的增殖^[40]，防止自身免疫病的发生^[41]。特别是对于新生小鼠来说，Treg 对维持免疫耐受有着重要作用。在 Yang 等^[18]的实验中，将体内的 Treg 去除后，发现(0~10) d 的小鼠体质量明显下降，而(35~45) d 的小鼠体质量无明显变化。但是在老年小鼠中，Treg 拥有更强大的抑制作用。在老年小鼠中，Treg 会在体内增多，这可能跟老年个体易患肿瘤有关。Treg 在原发部位的积累可抑制局部抗肿瘤免疫应答，导致疾病复发和肿瘤增殖。Raynor 等^[42]表明随着年龄的增长，累积的 Treg 会低表达 CD25，这也许是发生年龄相关的免疫衰老的一个原因。随着年龄的增长，Treg 能抑制更多的免疫反应，在 Shan 等^[43]的研究中，他们发现中年小鼠通过依赖 IL-10 的 Treg 发挥免疫抑制作用，建立早期过度炎症性 Th1 免疫，从而获得抗脑型疟疾(cerebral malaria, CM)的能力；青年小鼠由于 IL-10 表达水平较低和 Treg 较少，从而导致其死于 CM。

3 结语

以往的多项研究表明，T 淋巴细胞数量、亚群和功能失衡将导致机体免疫稳态被打破，从而导致病理性免疫应答，其具体作用机制尚未被阐明，可能和不同月龄小鼠的免疫组织和器官密切相关。同时，伴随着小鼠年龄的增长，T 淋巴细胞 TCR 的多样性也随之发生改变^[18, 52]。不同 T 细胞亚群的数量及它们的功能变化，在不同年龄阶段的发生机制还需要进一步研究，它们功能的变化也为揭示机体免疫调节机制奠定了基础。

参考文献

- [1] Haas W, Pereira P, Tonegaw S, *et al.* γ/δ cells[J]. *Annu Rev Immunol*, 1993, 11: 637-685.
- [2] 张洪, 鲍波. 浅谈国内 BALB/c 小鼠及 KM 小鼠的基本生物学特性[J]. *中国实用医药杂志*, 2010, 3(5): 252-254.
- [3] 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.
- [4] Parretta E, Cassese G, Santoni A, *et al.* Kinetics of in vivo proliferation and death of memory and naive CD8 T cells: Parameter estimation based on 5-bromo-2'-deoxyuridine incorporation in spleen, lymph nodes, and bone marrow[J]. *J Immunol*, 2008, 180(11): 7230-7239.
- [5] Deshpande NR, Parrish HL, Kuhns MS. Self-recognition drives the preferential accumulation of promiscuous CD4(+) T-cells in aged mice[J]. *Elife*, 2015, 4: e05949.
- [6] Xie J, Zhang J, Wu H, *et al.* The influences of age on T lymphocyte subsets in C57BL/6 mice[J]. *Saudi J Biol Sci*, 2017, 24(1): 108-113.
- [7] Demir T, Canakci V, Erdem F, *et al.* The effects of age and gender on gingival tissue and peripheral blood T-lymphocyte subsets: a study in mice[J]. *Immunol Invest*, 2008, 37(2): 171-182.
- [8] 冯仁田, 潘宏志, 何维, 等. Balb /C 小鼠免疫系统结构与功能的增龄性变化[J]. *中国老年医学杂志*, 2000, 3(16): 174-178.
- [9] Steinmann GG, Klaus B, Müller-hermelink HK. The involution of the ageing human thymic epithelium is independent of puberty[J]. *Scand J Immunol*, 1985, 22: 563-575.
- [10] Liao T, Watanabe H, Seki S, *et al.* Ontogeny and development of extrathymic T cells in mouse liver[J]. *Immunology*, 1992, 77: 556-563.
- [11] Montecino-Rodriguez E, Dorshkind K. Thymocyte development in vitro: implications for studies of ageing and thymic involution[J]. *Mech Ageing Dev*, 1997, 93: 47-57.
- [12] Youm YH, Horvath TL, Mangelsdorf DJ, *et al.* Prolongevity hormone FGF21 protects against immune senescence by delaying age-related thymic involution[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(4): 1026-1031.
- [13] 宋芳, 王建军, 李俊平. T 细胞在胸腺内的分化发育[J]. *包头医学院学报*, 2001, 1(17): 75-77.
- [14] Vianna PHO, Canto FB, Nogueira JS, *et al.* Critical influence of the thymus on peripheral T cell homeostasis[J]. *Immun, Inflammation Dis*, 2016, 4(4): 474-486.
- [15] Hogan T, Gossel G, Yates AJ, *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.
- [16] Kondo M, Tanaka Y, Kuwabara T, *et al.* SATB1 plays a critical role in establishment of immune tolerance[J]. *J Immunol*, 2016, 196(2): 563-572.
- [17] 汪道鑫, 虞春华, 叶颖俊, 等. T 淋巴细胞的研究进展[J]. *第四军医大学学报*, 2009, 30(24): 3193-3195.
- [18] Yang S, Fujikado N, Kolodin D, *et al.* Regulatory T cells generated early in life play a distinct role in maintaining self-tolerance[J]. *Science*, 2015, 348(6234): 589-594.
- [19] 周碧玉. 小鼠脾组织和脾 T 细胞亚群的增龄性变化及骨髓间充质干细胞移植对其的影响[D]. 北京: 中国医学科学院整形外科医院, 2014.
- [20] 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.
- [21] Lim MA, Lee J, Park JS, *et al.* Increased Th17 differentia-

- tion in aged mice is significantly associated with high IL-1 β level and low IL-2 expression[J]. *Exp Gerontol*, 2014, 49: 55-62.
- [22] Ginalli L, De Martinis M, D'Ostilio A, *et al.* Changes in the expression of surface receptors on lymphocyte subsets in the elderly: quantitative flow cytometric analysis[J]. *Am J Hematol*, 2001, 67(2): 63-72.
- [23] Goronzy JJ, Fang F, Cavanagh MM, *et al.* Naive T cell maintenance and function in human aging[J]. *J Immunol*, 2015, 194(9): 4073-4080.
- [24] Hu H, Huston G, Duso D, *et al.* CD4⁺ T cell effectors can become memory cells with high efficiency and without further division[J]. *Nat Immunol*, 2001, 2(8): 705-710.
- [25] Masopust D, Kaech SM, Wherry EJ, *et al.* The role of programming in memory T-cell development[J]. *Curr Opin Immunol*, 2004, 16(2): 217-225.
- [26] Sakaguchi S. Naturally arising CD4⁺ regulatory T cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses[J]. *Ann Rev Immunol*, 2004, 22: 531-562.
- [27] Tsukamoto H, Senju S, Matsumura K, *et al.* IL-6-mediated environmental conditioning of defective Th1 differentiation dampens antitumour immune responses in old age[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6702.
- [28] Zhou L, Iopes JE, Chong MM, *et al.* TGF- β -induced Foxp3 inhibits T(H) 17 cell differentiation by antagonizing ROR γ T function[J]. *Nature*, 2008, 453(7192): 236-240.
- [29] Ivanov II, Atarashi K, Manel N, *et al.* Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria[J]. *Cell*, 2009, 139(3): 485-498.
- [30] 张彦军, 朱华亭, 黄赛男, 等. D-半乳糖致衰老小鼠脾脏 T 细胞亚群的变化及其意义[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2012, 28(5): 449-451.
- [31] Zhang W, Brahmakshatriya V, Swain SL. CD4 T cell defects in the aged: causes, consequences and strategies to circumvent[J]. *Exp Gerontol*, 2014, 54(6): 67-70.
- [32] Vaeth M, Eckstein M, Shaw PJ, *et al.* Store-Operated Ca²⁺ entry in follicular T cells controls humoral immune responses and autoimmunity[J]. *Immunity*, 2016, 44(6): 1350-1364.
- [33] Liao W, Spolski R, Li P, *et al.* Opposing actions of IL-2 and IL-21 on Th9 differentiation correlate with their differential regulation of BCL6 expression[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(9): 3508-3513.
- [34] 姜玉雪, 朱晓青, 高素君, 等. Th9 细胞与肿瘤免疫的研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2016, 2(32): 271-274.
- [35] Hak-Ling Ma, Spencer L, Jing L, *et al.* IL-22 is required for Th17 cell-mediated pathology in a mouse model of psoriasis-like skin inflammation[J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(2): 597-607.
- [36] Koga C, Kabashima K, Shiraishi N, *et al.* Possible pathogenic role of Th17 cells for atopic dermatitis[J]. *J Invest Dermatol*, 2008, 128(11): 2625-2630.
- [37] Liu C, Zhu L, Fukuda K, *et al.* The flavonoid cyanidin blocks binding of the cytokine interleukin-17A to the IL-17RA subunit to alleviate inflammation in vivo[J]. *Sci Signal*, 2017, 10(467): eaaf8823.
- [38] McClellan AJ, Volpe EA, Zhang X, *et al.* Ocular surface disease and dacryoadenitis in aging C57BL/6 mice[J]. *Am J Pathol*, 2014, 184(3): 631-643.
- [39] Ouyang X, Yang Z, Zhang R, *et al.* Potentiation of Th17 cytokines in aging process contributes to the development of colitis[J]. *Cell Immunol*, 2011, 266(2): 208-217.
- [40] 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.
- [41] Rudensky AY, Campbell DJ. In vivo sites and cellular mechanisms of Treg cell-mediated suppression[J]. *J Exp Med*, 2006, 203(3): 489-492.
- [42] Raynor J, Karns R, Almanan M, *et al.* IL-6 and ICOS antagonize bim and promote regulatory T cell accrual with age[J]. *J Immunol*, 2015, 195(3): 944-952.
- [43] Shan Y, Liu J, Pan YY, *et al.* Age-related CD4(+)CD25(+)Foxp3(+) regulatory T-cell responses during ANKA infection in mice susceptible or resistant to cerebral malaria[J]. *Korean J Parasitol*, 2013, 51(3): 289-295.
- [44] Dawany N, Parzych EM, Showe LC, *et al.* Age-related changes in the gene expression profile of antigen-specific mouse CD8⁺ T cells can be partially reversed by blockade of the BTLA/CD160 pathways during vaccination[J]. *Aging (Albany NY)*, 2016, 8(12): 3272-3297.
- [45] Cui W, Joshi NS, Jiang A, *et al.* Effects of signal 3 during CD8 T cell priming: Bystander production of IL-12 enhances effector T cell expansion but promotes terminal differentiation[J]. *Vaccine*, 2009, 27: 2177-2187.
- [46] Kolumam GA, Thomas S, Thompson LJ, *et al.* Type I interferons act directly on CD8 T cells to allow clonal expansion and memory formation in response to viral infection[J]. *J Exp Med*, 2005, 202: 637-650.
- [47] Xu H, Heeger PS, Fairchild RL. Distinct roles for B7-1 and B7-2 determinants during priming of effector CD8⁺ Tc1 and regulatory CD4⁺ Th2 cells for contact hypersensitivity[J]. *J Immunol*, 1997, 159(9): 4217-4226.
- [48] Giurdanella F, Fania L, Gnarr M, *et al.* A possible role for CD8⁺ T lymphocytes in the cell-mediated pathogenesis of pemphigus vulgaris[J]. *Mediators Inflamm*, 2013, 2013: 764290.
- [49] Chen J, Guo XZ, Li HY, *et al.* Dendritic cells engineered to secrete anti-DcR3 antibody augment cytotoxic T lymphocyte response against pancreatic cancer in vitro[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(5): 817-829.
- [50] Kannarkat GT, Lee JK, Ramsey CP. Age-related changes in regulator of G-protein signaling (RGS)-10 expression in peripheral and central immune cells may influence the risk for age-related degeneration[J]. *Neurobiol Aging*, 2015, 36(5): 1000-1010.

- 1982-1993.
- [51] Fulton RB, Weiss KA, Pewe LL, *et al.* Aged mice exhibit a severely diminished CD8 T cell response following respiratory syncytialvirus infection[J]. J Virol, 2013, 87(23): 12694-12700.
- [52] Li Z, Long M, ChunMei L, *et al.* Composition and variation analysis of TCR β -chain CDR3 repertoire in the thymus and spleen of MRL/lpr mouse at different ages[J]. Immunogenetics, 2015, 67: 25-37.