DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20230205

T淋巴细胞发育和衰老

茅立鹏，罗钧洪，陈国兵*

（暨南大学基础医学与公共卫生学院，广东 广州 510000；
暨南大学老年科学粤港澳高校联合实验室，广东 广州 510000）

【摘要】T淋巴细胞是获得性免疫的重要组成部分。研究T细胞发育和衰老对理解免疫健康至关重要。在本综述中，我们总结了T细胞亚群的发育，包括经典的幼稚、效应、记忆亚群和调节T细胞，以及其他独特的非经典亚群，如γδ T细胞、MAIT细胞和NKT细胞的发育和其在衰老过程中的变化，特别是近年来单细胞技术所揭示的T细胞发育和衰老的底层机制。最后，我们概括了维持老年人免疫功能的重要性，并提出了克服T细胞发育和衰老研究障碍的潜在策略。

【关键词】T细胞；发育；与年龄相关的变化；T细胞亚群

中图分类号：R331.1+44，Q25　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：2096-8965（2023）02-0042-08

T lymphocytes development and aging

Mao Lipeng, Luo Junhong, Chen Guobing*

(School of Medicine, Jinan University, Guangzhou 510000, Guangdong, China;
Guangdong-Hong Kong-Macau Great Bay Area Geroscience Joint Laboratory, School of Medicine,
Jinan University, Guangzhou 510000, Guangdong, China)

【**Abstract**】T lymphocytes, as a vital component of the adaptive immune system, play a crucial role in maintaining immune health. A thorough investigation of their maturation and aging processes is essential for achieving a comprehensive understanding of the immune system. In this review, we provide an overview of the developmental trajectory of various T cell subsets, encompassing not only the well-known naive, effector, memory subgroups and regulatory T cells, but also delving deeper into unconventional and distinct subgroups such as γδ T cells, mucosal-associated invariant T (MAIT) cells, and natural killer T (NKT) cells. We place particular emphasis on the myriad transformations these cells undergo during the aging process.The advent of single-cell technology in recent years has significantly advanced our understanding of the fundamental mechanisms underlying T cell development and aging. In conclusion, we highlight potential avenues for addressing the persistent challenges encountered in T cell maturation and aging research.

【**Keywords**】T cells; Development; Age-associated changes; T cell subsets

T细胞是免疫系统中重要的淋巴细胞，其主要职责是识别和清除感染性病原体、肿瘤细胞及衰老细胞等，并维持免疫记忆。T细胞识别MHC分子递呈的抗原肽段，并保持自身耐受性。然而，随着

收稿日期：2023-05-09；**修回日期**：2023-06-05

基金项目：广东省自然科学基金粤佛联合基金重点项目（2022B1515120043）；广东省医学科学院开放课题重点项目（YKY-KF202208）；国家实验室（广州实验室）重点专项课题（SRPG22-006）；国家自然科学基金委重大研究计划培育项目（92169102）；国家自然科学基金项目（81971301）；广东省“珠江人才计划”项目（2019QN01Y990）

通信作者：陈国兵（1977-），男，安徽天长人，教授，主要从事免疫衰老方面研究。E-mail：guobingchen@jnu.edu.cn

个体年龄的增长，人类的胸腺发生萎缩，导致T细胞免疫功能发生变化，出现多种衰老特征。例如，老年人体内幼稚（Naïve）T细胞比例降低、记忆T细胞比例增高；T细胞受体组库（TCR repertoire）多样性降低；T细胞出现耗竭表型等。这些导致老年人对抗原，特别是新抗原的识别和响应能力下降，对疫苗的免疫应答较弱等免疫功能下降表现，从而易患各种新发感染性疾病、肿瘤等疾病，并且易于向重症发展。同时，T细胞也参与了老年人体内慢性炎症反应和自身免疫性疾病的发生和发展。特别是近年来一项研究显示[1]，线粒体转录因子A（Mitochondrial Transcription Factor A, TFAM）T细胞条件性敲除不仅引起T细胞衰老，也引起了全身各个实质性脏器的衰老表型及整个机体的早衰。说明T细胞衰老不仅仅是增龄的表现，可能也是机体衰老的始动因素之一。因此，了解T细胞的发育和衰老表现，探讨其机制，对于改善老年人的免疫功能和维护机体的免疫健康至关重要。

早期T细胞发育和衰老的研究多以模式动物为研究对象。限于伦理和技术的限制，人体T细胞的发育和衰老的研究面临各种挑战。然而，随着新技术的发展，特别是单细胞转录组学等技术的进步，为追踪和研究T细胞的发育和衰老提供了新的工具和方法，从而为这一领域提供了新的视角。本文旨在总结T细胞发育和衰老的最新进展，并回顾单细胞组学对这一领域带来的变革。我们将从胸腺中T细胞的发育和衰老开始，探讨经典的幼稚和调节性T细胞，以及多种T细胞效应亚群和记忆亚群的发育和衰老。我们将特别讨论一些非经典的T细胞亚群，如γδ T细胞、MAIT细胞和NKT细胞的发育和衰老过程。这些内容将有助于我们更深入地了解T细胞的发育和衰老机制，从而有助于开发更精准、更有效的免疫疗法。

1 单细胞组学在T细胞发育与衰老研究中的应用与影响

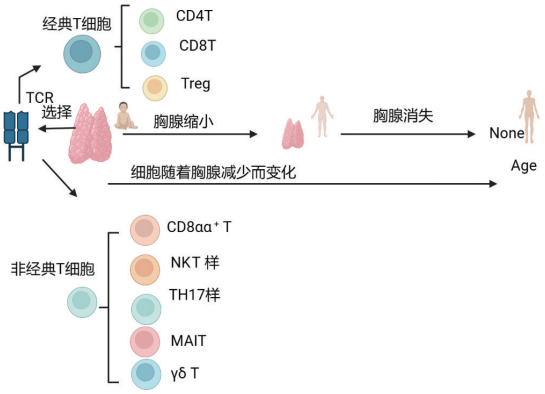
单细胞组学技术的出现对T细胞发育与衰老研究产生了革新性影响。相比于传统的群体分析方法，单细胞组学能更细致地捕获T细胞的微差异和丰富多样性，进而发掘新的T细胞亚群，从而鉴定出T细胞发育过程中更精细的变化。

T细胞在衰老研究方面，单细胞组学也发挥着重要的作用。例如，Luo等[2]的研究通过单细胞转录组和TCR组联合测序分析了人体衰老和衰弱T细胞的基因表达变化，发现了与衰老过程相关的差异表达基因和分子标记物，解析了衰老和衰弱特异性的驱动转录因子，绘制了从脐血、健康年轻人、健康老年人到衰弱老年人的免疫细胞转录图谱，发现T细胞各亚群不同的衰老模式，揭示了T细胞在衰老及衰弱时期的功能弹性。这些研究为T细胞的发育和衰老之中的变化提供了全新的视角，为开发新的干预策略提供了潜在的靶点。

2 胸腺中T细胞的发育和衰老

2.1 胸腺中的T细胞发育

胸腺是T细胞发育的主要场所（见图1），源于骨髓的T细胞前体细胞会迁移到胸腺并分化成各种T细胞亚群[3]。胸腺的微环境为T细胞分化提供了必要的支持[4]。跨多器官免疫系统的研究证明[5, 6]，不同于B细胞和其他淋巴细胞，T细胞祖细胞仅存在于胸腺之中，说明T细胞相比于其他免疫细胞需要更严格的发育环境。跨多时间点的人类胸腺单细胞转录组测序显示，在七周胎儿样本中，大多数分化的T细胞处于DN（双阴性）阶段，逐渐进展到DP（双阳性）和SP（单阳性）阶段，在大约孕12周时达到平衡[7]。此时固有淋巴细胞的比例开始下降[8, 9]。



胸腺也是多种T细胞发育的场所，T细胞在此需要经历TCR的选择和变化，胸腺随着年龄的变化而变小乃至消失。

图1 胸腺与T细胞发育：选择、变化和年龄相关性

发育中的T细胞大部分定位于胸腺皮质，而成熟的T细胞则基本定位于胸腺髓质。跨器官的单细胞免疫图谱表明，成熟T细胞区由经典T细胞（$CD4^+$ T、$CD8^+$ T和Tregs）和非经典T细胞组成。非经典的T细胞表达关键标记*ZBTB16*（*PLZF*），并可进一步分为三种不同亚型，$CD8\alpha\alpha^+$ T细胞，NKT样细胞和TH17样细胞。在胎儿发育的早期许多细胞包含αβ和γδ T细胞的混合特征[9]。从胎儿的第7-9周到10-12周，非经典T细胞的比例在大多数

器官（卵黄囊、肝脏、骨髓、胸腺、脾脏、淋巴结、皮肤、肾脏和肠道组织）中表现下降趋势[9]。TH17样和类NKT样先天性T细胞在出生后的胸腺中几乎消失，而CD8αα$^+$ T细胞丰度在儿童年龄组中会再上升，但是在成年期进一步下降[9-11]。由于伦理的限制，目前我们对人体中孕晚期胸腺中T细胞的发育情况仍不清楚，仍需要进一步的深入研究。

2.2 胸腺的衰老和退化

虽然胸腺孕育了早期的T细胞，但是胸腺会随着年龄的增长不断萎缩[12, 13]。如图1所示，胸腺在出生后约一年达到最大，然后以每年3%的速度减小，直到消失[11-15]。事实上，胸腺萎缩是进化上的一个谜，大多数脊椎动物都出现会胸腺萎缩，只有少数鲨鱼物种不会出现[14, 16, 17]。人类胸腺萎缩的机制还不是很清楚。一些研究表明，病毒感染、衰老和营养不良在其中起着重要作用[16-18]。还有证据表明，胸腺萎缩可能与由类固醇激素基质细胞功能，miRNA的改变有关[18-22]。另外，胸腺萎缩的一些可能机制包括T细胞受体基因重排受阻、自身肽MHC分子水平降低以及T细胞前体耗竭[10, 11, 23]。然而，尽管有这些可能的解释，我们仍需要进一步的研究来澄清伴随自然衰老过程的胸腺退化的真正原因和机制，特别是跨物种间保守的退化机制。

3 TCR在衰老中的变化

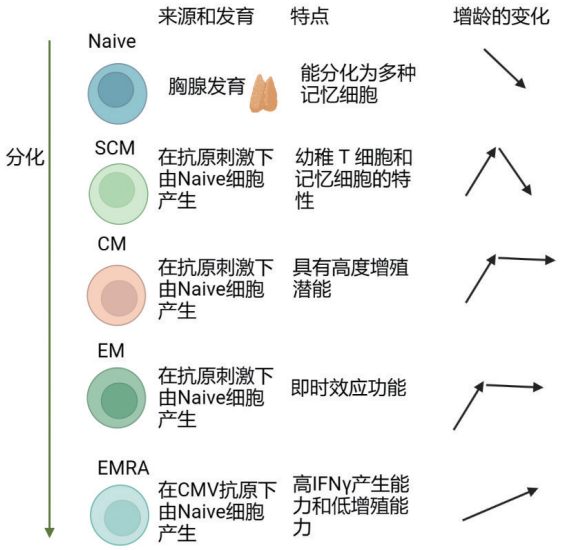
除了胸腺之外，T细胞受体（T Cell Receptor, TCR）在T细胞的发育和衰老过程中也发生了显著的变化。TCR是由受体亚基（TCR αβ或γδ）和CD3亚基（CD3γ，δ，ε和ζ）组成的复合受体[24, 25]。在经典T细胞的发育过程中，一系列和TCR的发育及成熟密切相关的基因和转录因子会有序地表达和关闭[25]。在重排过程中，一些双阳性T细胞可能会分化为非经典T细胞（例如MAIT、NKT细胞）。单细胞TCR测序表明，大多数非经典T细胞表达配对的αβ TCR，但是部分表达γδ T细胞的TCR。非经典T细胞使用的*TCRα V-J*基因介于DP T细胞和经典T细胞之间，并可能从相邻的DP T细胞中阳性选择出来[7]。

衰老对TCR功能和重排产生深刻影响。TCR测序揭示，在老年人幼稚T细胞的TCR β链CDR3中，长度、NDN插入和非模板添加的N核苷酸显著减少[26]。此外，CDR3环的中心部分的理化性质也发生显著变化[27]。多个研究表明[2, 28]，随着个体年龄的增长，由于幼稚T细胞数量的减少，机体TCR组库多样性减少，特别是幼稚CD8$^+$ TCR多样性的减少。研究还表明[29]，与年龄相关的TCR库耗竭是亚群特异性的，CD8$^+$ T细胞受到的影响比CD4$^+$ T细胞更大。综上所述，增龄导致幼稚T细胞数量减少，TCR的重排产生的多样性降低，进而影响了T细胞的抗原识别能力和免疫反应的效力。因此，基于TCR的免疫衰老机制研究，以及开发以TCR为靶点的免疫疗法具有广阔的前景。

4 外周T细胞的衰老变化

4.1 外周循环血中T细胞的分化和衰老

基于功能特性的模型认为，人类记忆T细胞具有线性分化关系，如图2所示，从幼稚（Naïve）到干细胞记忆（Stem Cell Memory，SCM），中央记忆（Central Memory，CM），效应记忆（Effector Memory，EM），最后到终末效应（Terminal Effector，TE，或又称EMRA）阶段。也有研究通过ATAC数据驱动方法，确定了存在Naïve→SCM-R3$^+$ →CM→EM1→EM2→EMRA这样的分化关系[30, 31]。



SCM：干细胞记忆T细胞；CM：中央记忆T细胞；EM：效应记忆T细胞；EMRA：效应记忆CD45RA T细胞。

图2 外周循环血中T细胞的线性分化特点和增龄的变化

从胸腺发育成熟并迁出后，幼稚T细胞在二级淋巴器官中得以维持[31, 32]。年龄对于幼稚细胞有着显著的影响。来自老年小鼠和人类的研究表明，幼稚CD4$^+$和CD8$^+$ T细胞数目随着年龄的增长呈线性下降，其中CD8$^+$ T细胞下降速度最快，达两倍以上[33]。在细胞因子产生和增殖方面，老年体内的幼稚T细胞也表现较差[34]。但在人体中，外周幼稚T

细胞通常可以维持5-10年时间。这种长时间的维持是老年个体保持一定免疫功能的重要基础[3, 26]。

T_{SCM}细胞同时拥有类似幼稚T细胞和记忆细胞的特性，约占外周总$CD4^+$和$CD8^+$ T细胞群的2%~4%[35, 36]。它们能在一定的条件下分化为其他记忆T细胞亚群（例如中央记忆T细胞和效应记忆T细胞），并在再次遇到抗原时产生强烈的免疫反应[37]。在早期发育阶段，T_{SCM}细胞在抗原刺激下由幼稚T细胞产生[38]。T_{SCM}细胞高表达CD95，低表达CD45RA和CCR7。这些关键标志物有助于将它们与其他记忆T细胞亚群区分开[39]。随着衰老，循环中$CD4^+$和$CD8^+$ T_{SCM}表现出相对稳定的比例，但$CD4^+$和$CD8^+$ T_{SCM}的绝对数量随年龄增长而增加，在50~60岁达到高峰，随后在老年人群中逐渐减少[33, 37, 40]。

中央记忆T细胞（T_{CM}）由幼稚T细胞在遇到特异性抗原并接收到适当的共刺激信号后分化产生[41]。其特点是具有高度增殖潜能，能在重新激活时分泌细胞因子，并定位到次级淋巴器官[39]。有证据表明[42]，T_{CM}在幼年时期比例较少，但是随着年龄的增长和胸腺的萎缩，其保持增长的趋势，并且维持比较稳定的比例。

效应记忆T细胞（T_{EM}）也是从幼稚T细胞分化而来[43]。但与中央记忆T细胞相比，效应记忆T细胞具有更强的即时效应功能，可以迅速产生细胞因子和细胞毒性效应，但具有较低的增殖和淋巴归巢潜力[44]。和中央记忆T细胞类似，T_{EM}比例在儿童期间会增加，但在成年后会保持在一个比较稳定的比例。但是T_{EM}细胞是否随增龄发生功能上的变化，目前还缺乏进一步的研究[45]。

终末效应T细胞（$CD45RA^+$、$CCR7^+$、$CD95^+$、$CD122^+$），因为重新表达CD45RA，也称为效应记忆CD45RA T细胞（T_{EMRA}），主要存在于$CD8^+$ T细胞系内，在遇到抗原后能迅速产生细胞因子和细胞毒性效应[46]，表现为高IFNγ产生能力和低增殖能力[47]。其在血液中的频率与维持与巨细胞病毒（Cytomegalovirus，CMV）感染有关[3]。随着年龄的增长，尤其是在CMV血清阳性个体中，血液和骨髓中的$CD8^+$ T_{EMRA}细胞比例显著增加，说明T_{EMRA}细胞在慢性感染中的重要作用[48, 49]。

总的来说，与随年龄逐渐减少的幼稚T细胞相比，整个记忆T细胞群体通常在儿童时期扩增，在中年时期稳定，并在老年期间出现亚群特异性增加或减少。这些动态变化显著地影响了人体T细胞及整个免疫系统的功能变化。

4.2 组织驻留记忆T细胞（T_{RM}）的衰老

外周组织部位的组织驻留记忆T细胞（T_{RM}）可能来源于特异性迁移到这些部位的T_{EM}或效应（T_{Eff}）细胞[50]。T_{RM}细胞在组织中的驻留使其能够迅速发挥局部免疫防御作用，从而在抗原再次刺激时提供强有力的免疫防护。CD103和CD69是区分组织与循环记忆T细胞的主要标志物[51]。有研究表明，Eomes是介导循环和驻留T细胞早期分化的关键转录因子[52]。随着年龄的增长至中青年阶段，外周淋巴组织（脾脏、皮肤、肠道）中幼稚T细胞基本消失，大量存在的是组织驻留记忆T细胞。因此T_{RM}是后期承担机体局部主要免疫防御任务的细胞[53]。

4.3 Treg细胞的衰老

Tregs在维持免疫耐受和预防自身免疫性疾病中起着关键作用。在发育过程中，Tregs起源于胸腺中的$CD4^+$ T细胞前体[54]。Tregs主要包括两个亚群：胸腺来源的Tregs（tTregs）和外周来源的Tregs（pTregs）。这两个亚群的特点是表达转录因子Foxp3[54]。tTreg细胞发育的主要过程包括两个步骤。第一步是通过强烈的TCR刺激，使CD4单阳性胸腺细胞发育为Treg祖细胞（TregP）。第二步是通过细胞因子的作用，使TregP上调FOXP3并转化为成熟的$CD25^+FOXP3^+$Treg细胞。pTregs是在外周组织中，由特定环境信号诱导的$CD4^+$ T细胞产生[55]。在生命早期中Treg水平较高，约占血液、淋巴组织和粘膜部位中的所有$CD4^+$ T细胞的10%~30%，并在成年期下降到不到5%[3]。虽然总体比例不同，儿童和成人Treg细胞具有相似的特征[56]。增龄过程中，由于胸腺产出减少，外周Treg库通过tTregs的增殖以及对环境刺激产生的pTregs的生成来维持[57]。Treg库因为其组织分布及tTregs/pTregs平衡的改变，可能导致与增龄相关的免疫紊乱风险增加[58]。

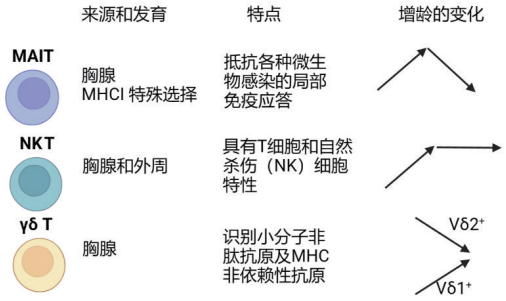
5 非经典T细胞的发育和衰老的变化

非经典T细胞在早期免疫反应以及自身免疫疾病、慢性炎症和癌症的发展中发挥重要作用。它们在各种组织中大量存在，尤其在肝脏和肠道粘膜中富集。

5.1 黏膜相关恒定T（Mucosal-Associated Invariant T Cells, MAIT）细胞的发育和衰老的变化

MAIT细胞在抵抗各种微生物感染的局部免疫应答中起关键作用（见图3）[59]。这类细胞表达较为

恒定的T细胞受体TRAV1-2（或Vα7.2），并识别源于微生物合成核黄素（维生素B2）的抗原[60]。在发育过程中，MAIT细胞与其他T细胞亚群一样起源于胸腺，但经历一个独特的选择过程。其选择性发育涉及半不变性TCR与呈递核黄素衍生抗原的MHC Ⅰ之间的相互作用[61]。发育成熟后，MAIT细胞迁移到周围组织，尤其是黏膜表面，在抵抗病原体的局部免疫应答中发挥重要作用[62]。有证据表明，循环中MAIT细胞的比例随着新生儿进入成年（20~40岁）逐渐增加，但在老年期（>60岁）逐渐降低。老年人循环中MAIT细胞数量的减少与细胞凋亡的逐渐增加有关[63]。大部分循环MAIT细胞表达CD8、CD45RO、趋化因子受体CCR5和CCR6。此外，增龄相关的MAIT细胞在组织分布方面也发生变化。在老年人中，黏膜组织（如肠道）中MAIT细胞的比例减少[64]。MAIT细胞频率的下降可能影响这些黏膜部位对病原体的局部免疫应答。目前对人体增龄相关MAIT的研究局限于伦理和局部组织的获取等因素，仍需要进一步的深入进行。



MAIT：黏膜相关恒定T细胞；NKT：自然杀伤性T细胞；γδ T细胞。

图3　三种非经典T细胞的发育和增龄之中的变化

5.2　自然杀伤性T（Natural Killer T，NKT）细胞的发育和衰老的变化

NKT细胞是同时具有T细胞和自然杀伤（Natural Killer，NK）细胞特性的一群非典型T细胞（见图3）[65]。NKT细胞能够通过MHC Ⅰ类样分子CD1d识别脂质抗原。其中，iNKT细胞是NKT细胞的一个亚群，其T细胞受体类型较为局限。发育过程中，NKT细胞主要起源于胸腺，在$CD4^+$ $CD8^+$双阳性（DP）胸腺细胞阶段从T细胞分化而来[66]。其发育分化与半恒定的TCR和CD1d呈递的脂质抗原有关[67]。NKT细胞在阳性选择后立即表达PLZF，使其在胸腺内增殖，并发生效应记忆样分化。外周NKT是生存周期较长的淋巴细胞。其在胸腺萎缩后的维持主要依赖于缓慢的IL-15介导的稳态增殖。在人体外周血中，NKT细胞根据CD4表达可分为$CD4^+$和$CD4^-$（甚至大部分DN）2个亚群[68]。与成人相比，$CD4^+$亚群在新生儿NKT中高度富集，并且经历较少的稳态分裂[69]。一些小鼠的实验表明，年轻和老年iNKT亚型的转录组仅有微小差异，但是与iNKT细胞的稳态和功能相关的一些基因表达差异较大[70]。这些都说明NKT细胞在增龄过程中也发生了一定的变化。

5.3　γδ T细胞的发育和衰老的变化

在人体中，γδ T细胞在T细胞中只占很小的比例，约占成熟循环T细胞的1%~5%（见图3）[71]。与αβ T细胞不同，大多数γδ T细胞（>70%）是$CD4^-CD8^-$（DN），小部分（<30%）是$CD8^+$ $CD4^-$，极少部分（<1%）是$CD4^+$ $CD8^-$[72]。γδ T细胞的发育发生在胎儿胸腺，其TCR基因重排可以在第8周胎儿胸腺中检测到。出生后，γδ T细胞的分布和数量会随增龄而发生变化[72]。γδ T细胞在婴儿和儿童中比例较低，在成年人中比例逐渐增加。γδ T细胞在衰老过程中与αβ T细胞表型变化不同。根据其TCR δ链表达，人γδ T细胞通常分为δ1、δ2、δ3和δ5四个群体。有研究表明[73]，$Vδ1^+$亚群在血液之中随着增龄而增加，$Vδ2^+$随增龄反而下降。但是这种增龄变化具体的机制和功能仍有待进一步研究。

6　克服T细胞衰老的潜在策略

由于T细胞在增龄中的变化，特别是其驱动机体早衰和其他脏器衰老中的重要作用，靶向T细胞，克服T细胞在衰老中的衰竭具有非常重要的意义。目前常用的潜在策略包括免疫调节疗法、细胞代谢调控、干细胞疗法和老化逆转策略等（见图4）。

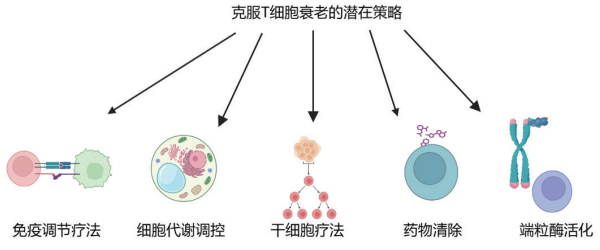


图4　五种常用的克服T细胞在衰老中的衰竭的潜在策略

首先，免疫调节疗法旨在通过改变T细胞的行为或功能来提高其在衰老中的活力。例如，采用PD-1或CTLA-4抗体等免疫检查点抑制剂可以“唤醒”衰老的T细胞，增强其抗肿瘤或抗病毒的活性[74]。其次，细胞代谢的改变已被证实是T细胞衰竭的一个关键因素。因此，调节T细胞的代谢状态

可能有助于恢复其功能。例如，调整葡萄糖摄取或促进线粒体功能，可以改善T细胞的能量代谢，从而改善其功能[75]。另外，干细胞疗法也是潜在的改善T细胞衰老的策略。使用造血干细胞，也可以用于补充或生成新的T细胞，从而补充衰竭的T细胞群[76]。最后，老化逆转策略，如端粒酶活化、小分子药物或细胞治疗清除衰老细胞等也有可能应用在克服T细胞衰老的研究中（见图4）[77，78]。这些方法如果能成功应用于T细胞，可能为恢复衰竭的T细胞提供新的机会。总之，对T细胞衰竭和衰老过程的深入理解，将有助于开发更有效的治疗策略。

7 总结

本文系统讨论了T细胞，特别是T细胞多种类型及其亚群的发育和其在衰老过程中的变化。在发育过程中，T细胞经历了从幼稚细胞到成熟细胞的分化。T细胞的补充只有两个来源，胸腺中新T细胞的产生和外周T细胞的稳态增殖。然而，随着增龄，胸腺不断萎缩，幼稚T细胞不断减少，同时伴随不同T细胞亚群的数目和功能变化。这些因素的积累最终引起免疫系统的衰老和人体免疫应答和免疫调节能力的下降。未来我们仍需要进一步探索T细胞发育和衰老过程中的机制，以及寻找延缓衰老和提高免疫力的方法。目前，一些人工胸腺类器官（Artificial Thymic Organoids，ATO）研究已经开始开展[79]，这将是研究T淋巴细胞分化和重建的新的有力工具。同时，我们也需要更深入地了解T细胞与其他细胞类型之间的相互作用，以及它们在维持免疫平衡和抵抗疾病方面的作用。这些研究将有助于促进免疫老化的防治，并为人类健康提供更多的治疗策略。

参考文献

[1] 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.

[2] LUO O J, LEI W, ZHU G, et al. Multidimensional single-cell analysis of human peripheral blood reveals characteristic features of the immune system landscape in aging and frailty[J]. Nat Aging, 2022, 2(4): 348-364.

[3] KUMAR B V, CONNORS T J, FARBER D L. Human T cell development, localization, and function throughout life[J]. Immunity, 2018, 48(2): 202-213.

[4] GAMEIRO J, NAGIB P, VERINAUD L. The thymus microenvironment in regulating thymocyte differentiation [J]. Cell Adh Migr, 2010, 4(3): 382-390.

[5] KLEIN L, KYEWSKI B, ALLEN P M, et al. Positive and negative selection of the T cell repertoire: what thymocytes see (and don't see) [J]. Nat Rev Immunol, 2014, 14(6): 377-391.

[6] KURD N, ROBEY E A. T-cell selection in the thymus: a spatial and temporal perspective[J]. Immunol Rev, 2016, 271(1): 114-126.

[7] PARK J E, BOTTING R A, DOMÍNGUEZ CONDE C, et al. A cell atlas of human thymic development defines T cell repertoire formation[J]. Science, 2020, 367(6480): eaay3224.

[8] LI Y, LI K, ZHU L, et al. Development of double-positive thymocytes at single-cell resolution[J]. Genome Med, 2021, 13(1): 49.

[9] SUO C, DANN E, GOH I, et al. Mapping the developing human immune system across organs[J]. Science, 2022, 376(6597): eabo0510.

[10] SALAM N, RANE S, DAS R, et al. T cell ageing: effects of age on development, survival & function[J]. Indian J Med Res, 2013, 138(5): 595-608.

[11] CODER B D, WANG H, RUAN L, et al. Thymic involution perturbs negative selection leading to autoreactive T cells that induce chronic inflammation[J]. J Immunol, 2015, 194(12): 5825-5837.

[12] DOMÍNGUEZ CONDE C, XU C, JARVIS L B, et al. Cross-tissue immune cell analysis reveals tissue-specific features in humans[J]. Science, 2022, 376(6594): eabl5197.

[13] DUAH M, LI L, SHEN J, et al. Thymus degeneration and regeneration[J]. Front Immunol, 2021, 12: 706244.

[14] LYNCH H E, GOLDBERG G L, CHIDGEY A, et al. Thymic involution and immune reconstitution[J]. Trends Immunol, 2009, 30(7): 366-373.

[15] LIANG Z, DONG X, ZHANG Z, et al. Age-related thymic involution: Mechanisms and functional impact[J]. Aging Cell, 2022, 21(8): e13671.

[16] THAPA P, FARBER D L. The role of the thymus in the immune response[J]. Thorac Surg Clin, 2019, 29(2): 123-131.

[17] TAUB D D, MURPHY W J, LONGO D L. Rejuvenation of the aging thymus: growth hormone-mediated and ghrelin-mediated signaling pathways[J]. Curr Opin Pharmacol, 2010, 10(4): 408-424.

[18] LUO M, XU L, QIAN Z, et al. Infection-associated thymic atrophy[J]. Front Immunol, 2021, 12: 652538.

[19] COWAN J E, TAKAHAMA Y, BHANDOOLA A, et al. Postnatal involution and counter-involution of the thymus

[J]. Front Immunol, 2020, 11: 897.

[20] DIXIT V D. Thymic fatness and approaches to enhance thymopoietic fitness in aging[J]. Curr Opin Immunol, 2010, 22(4): 521-528.

[21] VAIDYA H J, BRIONES LEON A, BLACKBURN C C. FOXN1 in thymus organogenesis and development[J]. Eur J Immunol, 2016, 46(8): 1826-1837.

[22] CRON M A, GUILLOCHON É, KUSNER L, et al. Role of miRNAs in normal and myasthenia gravis thymus[J]. Front Immunol, 2020, 11: 1074.

[23] BARBOUTI A, VASILEIOU P V S, EVANGELOU K, et al. Implications of oxidative stress and cellular senescence in age-related thymus involution[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 7986071.

[24] WILSON A, DE VILLARTAY J P, MACDONALD H R. T cell receptor delta gene rearrangement and T early alpha (TEA) expression in immature alpha beta lineage thymocytes: implications for alpha beta / gamma delta lineage commitment[J]. Immunity, 1996, 4(1): 37-45.

[25] CALL M E, WUCHERPFENNIG K W. Molecular mechanisms for the assembly of the T cell receptor-CD3 complex[J]. Mol Immunol, 2004, 40(18): 1295-1305.

[26] SOERENS A G, KÜNZLI M, QUARNSTROM C F, et al. Functional T cells are capable of supernumerary cell division and longevity[J]. Nature, 2023, 614(7949): 762-766.

[27] EGOROV E S, KASATSKAYA S A, ZUBOV V N, et al. The changing landscape of naive T cell receptor repertoire with human aging[J]. Front Immunol, 2018, 9: 1618.

[28] MOGILENKO D A, SHPYNOV O, ANDHEY P S, et al. Comprehensive profiling of an aging immune system reveals clonal GZMK(+) CD8(+) T cells as conserved hallmark of inflammaging[J]. Immunity, 2021, 54(1): 99-115, e12.

[29] SUN X, NGUYEN T, ACHOUR A, et al. Longitudinal analysis reveals age-related changes in the T cell receptor repertoire of human T cell subsets[J]. J Clin Invest, 2022, 132(17): e158122.

[30] GILES J R, MANNE S, FREILICH E, et al. Human epigenetic and transcriptional T cell differentiation atlas for identifying functional T cell-specific enhancers[J]. Immunity, 2022, 55(3): 557-574, e7.

[31] MAHNKE Y D, BRODIE T M, SALLUSTO F, et al. The who's who of T-cell differentiation: human memory T-cell subsets[J]. Eur J Immunol, 2013, 43(11): 2797-2809.

[32] QI Q, ZHANG D W, WEYAND C M, et al. Mechanisms shaping the naïve T cell repertoire in the elderly - thymic involution or peripheral homeostatic proliferation? [J]. Exp Gerontol, 2014, 54: 71-74.

[33] MORO-GARCÍA M A, ALONSO-ARIAS R, LÓPEZ-LARREA C. When aging reaches CD4 + T-cells: phenotypic and functional changes[J]. Front Immunol, 2013, 4: 107.

[34] AIELLO A, FARZANEH F, CANDORE G, et al. Immunosenescence and its hallmarks: how to oppose aging strategically? A Review of potential options for therapeutic intervention[J]. Front Immunol, 2019, 10: 2247.

[35] FLYNN J K, GORRY P R. Stem memory T cells (TSCM) - their role in cancer and HIV immunotherapies [J]. Clin Transl Immunology, 2014, 3(7): e20.

[36] HONG H, GU Y, SHENG S Y, et al. The distribution of human stem cell-like memory T cell in lung cancer[J]. J Immunother, 2016, 39(6): 233-240.

[37] FUERTES MARRACO S A, SONESON C, CAGNON L, et al. Long-lasting stem cell-like memory CD8+ T cells with a naïve-like profile upon yellow fever vaccination [J]. Sci Transl Med, 2015, 7(282): 282ra48.

[38] FLYNN J K, GORRY P R. T cell therapies-are T memory stem cells the answer? [J]. Ann Transl Med, 2015, 3 (17): 251.

[39] ZHANG Y, JOE G, HEXNER E, et al. Host-reactive CD8+ memory stem cells in graft-versus-host disease[J]. Nat Med, 2005, 11(12): 1299-1305.

[40] CIERI N, CAMISA B, COCCHIARELLA F, et al. IL-7 and IL-15 instruct the generation of human memory stem T cells from naive precursors[J]. Blood, 2013, 121(4): 573-584.

[41] SALLUSTO F, LENIG D, FÖRSTER R, et al. Two subsets of memory T lymphocytes with distinct homing potentials and effector functions[J]. Nature, 1999, 401 (6754): 708-712.

[42] MIRON M, THOME J J C, GORDON C L, et al. Study of T cell immunosenescence in various tissue compartments[M]. Handbook of Immunosenescence: Basic Understanding and Clinical Implications. Cham; Springer International Publishing, 2017: 1-26.

[43] RESTIFO N P, GATTINONI L. Lineage relationship of effector and memory T cells[J]. Curr Opin Immunol, 2013, 25(5): 556-563.

[44] KAECH S M, WHERRY E J, AHMED R. Effector and memory T-cell differentiation: implications for vaccine development[J]. Nature Reviews Immunology, 2002, 2 (4): 251-262.

[45] LI M, YAO D, ZENG X, et al. Age related human T cell subset evolution and senescence[J]. Immun Ageing, 2019, 16: 24.

[46] GEGINAT J, LANZAVECCHIA A, SALLUSTO F. Proliferation and differentiation potential of human CD8+ memory T-cell subsets in response to antigen or homeostatic cytokines[J]. Blood, 2003, 101(11): 4260-4266.

[47] BHAT P, LEGGATT G, WATERHOUSE N, et al. Interferon-γ derived from cytotoxic lymphocytes directly enhances their motility and cytotoxicity[J]. Cell Death Dis, 2017, 8(6): e2836.

[48] POIRET T, AXELSSON-ROBERTSON R, REMBERGER M, et al. Cytomegalovirus-specific CD8 + T-Cells with different T-Cell receptor affinities segregate T-Cell phenotypes and correlate with chronic graft-versus-host disease in patients post-hematopoietic stem cell transplantation[J]. Front Immunol, 2018, 9: 760.

[49] CROOKE S N, OVSYANNIKOVA I G, POLAND G A, et al. Immunosenescence and human vaccine immune responses[J]. Immunity & Ageing, 2019, 16(1): 25.

[50] SCHENKEL J M, MASOPUST D. Tissue-resident memory T cells[J]. Immunity, 2014, 41(6): 886-897.

[51] STEINBACH K, VINCENTI I, MERKLER D. Resident-memory T Cells in tissue-restricted immune responses: for better or worse?[J]. Front Immunol, 2018, 9: 2827.

[52] PARGA-VIDAL L, BEHR F M, KRAGTEN N A M, et al. Hobit identifies tissue-resident memory T cell precursors that are regulated by Eomes[J]. Sci Immunol, 2021, 6(62): eabg3533.

[53] CAKALA-JAKIMOWICZ M, KOLODZIEJ-WOJNAR P, PUZIANOWSKA-KUZNICKA M. Aging-related cellular, structural and functional changes in the lymph nodes: a significant component of immunosenescence? An overview[J]. Cells, 2021, 10(11): 3148.

[54] WORKMAN C J, SZYMCZAK-WORKMAN A L, COLLISON L W, et al. The development and function of regulatory T cells[J]. Cell Mol Life Sci, 2009, 66(16): 2603-2622.

[55] YADAV M, STEPHAN S, BLUESTONE J A. Peripherally induced tregs - role in immune homeostasis and autoimmunity[J]. Front Immunol, 2013, 4: 232.

[56] KHANTAKOVA J N, BULYGIN A S, SENNIKOV S V. The regulatory-T-cell memory phenotype: what we know [J]. Cells, 2022, 11(10): 1687.

[57] PALATELLA M, GUILLAUME S M, LINTERMAN M A, et al. The dark side of tregs during aging[J]. Front Immunol, 2022, 13: 940705.

[58] TRAXINGER B R, RICHERT-SPUHLER L E, LUND J M. Mucosal tissue regulatory T cells are integral in balancing immunity and tolerance at portals of antigen entry [J]. Mucosal Immunology, 2022, 15(3): 398-407.

[59] DESCHLER S, KAGER J, ERBER J, et al. Mucosal-associated invariant T (MAIT) cells are highly activated and functionally impaired in COVID-19 patients[J]. Viruses, 2021, 13(2): 241.

[60] ECKLE S B, CORBETT A J, KELLER A N, et al. Recognition of Vitamin B precursors and byproducts by mucosal associated invariant T cells[J]. J Biol Chem, 2015, 290(51): 30204-30211.

[61] HINKS T S C, ZHANG X W. MAIT Cell activation and functions[J]. Front Immunol, 2020, 11: 1014.

[62] NEL I, BERTRAND L, TOUBAL A, et al. MAIT cells, guardians of skin and mucosa? [J]. Mucosal Immunol, 2021, 14(4): 803-814.

[63] NOVAK J, DOBROVOLNY J, NOVAKOVA L, et al. The decrease in number and change in phenotype of mucosal-associated invariant T cells in the elderly and differences in men and women of reproductive age[J]. Scand J Immunol, 2014, 80(4): 271-275.

[64] CHEN P, DENG W, LI D, et al. Circulating mucosal-associated invariant T Cells in a large cohort of healthy chinese individuals from newborn to elderly[J]. Front Immunol, 2019, 10: 260.

[65] VIVIER E, UGOLINI S, BLAISE D, et al. Targeting natural killer cells and natural killer T cells in cancer[J]. Nat Rev Immunol, 2012, 12(4): 239-252.

[66] HU T, GIMFERRER I, ALBEROLA-ILA J. Control of early stages in invariant natural killer T-cell development [J]. Immunology, 2011, 134(1): 1-7.

[67] WANG H, HOGQUIST K A. How lipid-specific t cells become effectors: the differentiation of iNKT subsets[J]. Front Immunol, 2018, 9: 1450.

[68] GAPIN L, MATSUDA J L, SURH C D, et al. NKT cells derive from double-positive thymocytes that are positively selected by CD1d[J]. Nat Immunol, 2001, 2 (10): 971-978.

[69] PELLICCI D G, KOAY H-F, BERZINS S P. Thymic development of unconventional T cells: how NKT cells, MAIT cells and γδ T cells emerge[J]. Nature Reviews Immunology, 2020, 20(12): 756-770.

[70] PAPADOGIANNI G, RAVENS I, DITTRICH-BREIHOLZ O, et al. Impact of aging on the phenotype of invariant natural killer T cells in mouse thymus[J]. Front Immunol, 2020, 11: 575764.

[71] QU G, WANG S, ZHOU Z, et al. Comparing mouse and human tissue-resident γδ T Cells[J]. Front Immunol, 2022, 13: 891687.

[72] FICHTNER A S, RAVENS S, PRINZ I. Human γδ TCR

（下转第56页）