DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20260103

·综　　述·

胸腺衰老引起的免疫衰退与干预策略

薛煜哲[1#]，孙悦[1#]，刘光慧[2,3,4*]，曲静[1,2,3,4*]，孙淑慧[1*]

（1.首都医科大学附属北京安贞医院，北京心肺血管病研究所，北京 100029；
2.中国科学院动物研究所器官再生与智造国家重点实验室，北京 100101；
3.北京市干细胞与再生医学创新研究院，北京 100101；
4.中国科学院大学，北京 100049）

【摘要】T细胞是适应性免疫应答的核心执行者，其发育、选择及中枢耐受的建立依赖于胸腺这一关键免疫器官。随着年龄增长，胸腺逐渐发生结构退化与功能衰退，表现为胸腺上皮细胞减少、脂肪组织替代增加、微环境信号网络失调及内分泌调控能力下降。这些变化共同导致初始T细胞输出减少、T细胞受体库多样性收缩及中枢耐受减弱，从而加速免疫衰老进程，并增加慢性炎症及多器官疾病风险。胸腺衰老并非单一细胞或信号通路异常，而是涉及细胞组成、信号转导、代谢调控及基质微环境重塑等多层级调控网络的系统性失衡。本综述围绕胸腺衰老的结构与功能演变，系统阐述其主要病理特征与分子机制，重点概述细胞因子网络改变、关键信号通路异常及代谢状态重塑等调控过程，并综述潜在干预策略，包括胸腺微环境重建与上皮细胞再生、促进造血祖细胞归巢与T细胞谱系分化、替代性T细胞生成以及全身代谢—炎症状态调节等方向。综上，胸腺衰老本质上是由结构重塑、代谢失衡与慢性炎症共同驱动的多层级免疫调控网络失稳过程，因此，未来干预策略需由单一通路激活转向“代谢—炎症—结构”的协同重编程，以实现胸腺功能及T细胞稳态的系统性重建。

【关键词】胸腺衰老；T细胞；免疫衰退；衰老干预

中图分类号：R392　　**文献标识码：**A　　**文章编号：**2096-8965（2026）01-0015-12

Immunosenescence induced by thymic aging and intervention strategies

Xue Yuzhe[1#], Sun Yue[1#], Liu Guanghui[2, 3, 4*], Qu Jing[1, 2, 3, 4*], Sun Shuhui[1*]

(1. Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing Institute of Heart, Lung and Blood Vessel Diseases, Beijing 100029, China;
2. State Key Laboratory of Organ Regeneration and Reconstruction, Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China;
3. Beijing Institute for Stem Cell and Regenerative Medicine, Beijing 100101, China;
4. University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

【Abstract】T cells are the key effectors of the adaptive immune response, and their development, selection, and establishment of central tolerance depend on the thymus, a critical immune organ. With aging, the thymus

收稿日期：2026-03-09；**修回日期：**2026-03-23

基金项目：国家自然科学基金面上项目（82571781）

通信作者：刘光慧（1979-），男，辽宁辽阳人，研究员，博士研究生导师，主要从事衰老生物及老年基础医学系统性研究，E-mail：ghliu@ioz.ac.cn；

曲　静（1980-），女，内蒙古包头人，研究员，主要从事细胞衰老与再生相关研究，E-mail：qujing@ioz.ac.cn；

孙淑慧（1989-），女，江苏丰县人，副研究员，主要从事神经衰老机制及调控相关研究，E-mail：sunshuhui@mail.ccmu.edu.cn

#为共同第一作者

undergoes structural degeneration and functional decline, characterized by a reduction in thymic epithelial cells, increased adipose tissue replacement, disruption of microenvironmental signaling networks, and impaired endocrine function. These changes collectively lead to diminished naive T-cell output, contraction of T-cell receptor repertoire diversity, and weakened central tolerance, thereby accelerating immunosenescence and increasing the risk of chronic inflammation and multi-organ diseases. Thymic aging is not driven by abnormalities in a single cell type or signaling pathway, but rather reflects a systemic imbalance in multilayered regulatory networks involving cellular composition, signal transduction, metabolic regulation, and stromal microenvironment remodeling. This review summarizes the structural and functional alterations associated with thymic aging and systematically summarizes its major pathological features and molecular mechanisms, with emphasis on alterations in cytokine networks, abnormalities in key signaling pathways, and metabolic remodeling. Potential intervention strategies are also reviewed, including thymic microenvironment reconstruction and epithelial cell regeneration, promotion of hematopoietic progenitor cell homing and T-cell lineage differentiation, alternative T-cell generation, and systemic metabolic-inflammatory modulation. In summary, thymic aging is essentially a multilayered destabilization of the immune regulatory network driven by structural remodeling, metabolic imbalance, and chronic inflammation. Therefore, future intervention strategies should shift from single-pathway activation toward coordinated metabolic-inflammatory-structural reprogramming to achieve the systemic restoration of thymic function and T-cell homeostasis.

【Keywords】Thymic aging; T cell; Immunosenescence; Anti-aging intervention

0 引言

胸腺位于胸骨后方，是T淋巴细胞发育与中枢耐受建立的核心器官[1]。其结构由皮质与髓质构成：皮质区富含皮质胸腺上皮细胞（cortical Thymic Epithelial Cell，cTEC）及未成熟的双阳性T细胞——即通过阳性选择但尚未经历阴性选择的T细胞；髓质区以髓质胸腺上皮细胞（medullary Thymic Epithelial Cell，mTEC）为主，伴有树突状细胞和巨噬细胞等抗原呈递细胞[2]。二者共同构成功能高度分化的微环境，通过阳性选择保留适度亲和力T细胞受体（T-cell Receptor，TCR）克隆，通过阴性选择清除强自身反应性T细胞，从而构建出兼具多样性与自身耐受的TCR库。此外，胸腺上皮细胞（Thymic Epithelial Cell，TEC）分泌胸腺素等因子，是连结神经—内分泌—免疫轴的重要调控节点，其功能完整性直接影响机体的抗感染、抗肿瘤免疫及自身免疫监视能力[3]。

然而，胸腺是较早发生年龄相关退行性变化的器官之一[4]。随着年龄增长，其体积逐渐缩小并被脂肪组织替代，皮质变薄，TEC数量减少且功能下降[5]，关键转录因子叉头盒蛋白N1（Forkhead box N1，FoxN1）等表达下调，而白细胞介素-7（Interleukin-7，IL-7）、Delta样配体4（Delta-Like Ligand 4，DLL4）等对T细胞发育至关重要的信号分子表达也减少[6]。胸腺输出能力随之显著降低，表现为TCR切除环（T-cell Receptor Excision Circles，TREC）水平下降，初始T细胞生成减少，TCR库多样性收缩[7]，中枢耐受效率下降进而增加自身反应性T细胞外排风险。这些变化与外周免疫功能衰退及慢性低度炎症相互叠加，共同推动全身免疫衰老进程，增加感染、肿瘤及自身免疫性疾病的发生风险[8-9]。

本综述将系统梳理胸腺衰老过程中的结构与细胞组成变化，解析转化生长因子β（Transforming Growth Factor-β，TGF-β）/Smad、FGF21/mTOR、GH/IGF-1轴等信号通路的调控机制，讨论通过分子激活、内分泌调节、代谢—炎症微环境优化及生活方式干预等延缓胸腺衰老的策略，并进一步分析胸腺再生与功能重建在临床转化中的关键挑战与前景。

1 胸腺衰老的特征表现

1.1 胸腺结构性退化

胸腺是人体最早发生年龄相关退行性改变的器官之一[10]。人类胸腺的体积自幼年后即持续缩小，早期萎缩速度较快，随后逐渐减缓，至高龄阶段功能性胸腺实质多被脂肪组织替代[5]。作为胸腺新生输出标志的TREC在成年后显著下降，25~60岁可降低约95%[7]，提示胸腺输出能力随年龄持续衰减（见图1）。

在细胞层面，TEC数量随年龄显著减少，血胸屏障区域的血管周围间隙逐渐扩大，是胸腺萎缩的重要形态学特征[11]（见图1A）。年轻个体中，皮质与髓质边界清晰，两者在皮髓交界区形成功能性分

区[2]。在衰老过程中，调控TEC发育与维持的关键转录因子FoxN1的表达下降[12]，cTEC树突样结构收缩、网络连接断裂，皮质区域变薄，区室结构逐渐模糊甚至消失[13-14]。以啮齿类动物为模型的研究证实，随年龄增长，皮质明显变薄，皮髓交界区界限模糊，晚龄阶段皮质与髓质高度混杂，提示微区结构严重紊乱[15]（见图1B）。区室结构的破坏直接影响胸腺细胞在皮质至髓质间的有序迁移与筛选过程，从而削弱T细胞生成效率。

脂肪组织浸润是胸腺衰老的另一显著特征。随着年龄增长，功能性胸腺实质逐渐被脂肪细胞及扩大的血管周围空间取代[13]（见图1C）。人类出生后早期胸腺实质比例较高，随后随年龄增长迅速下降，至高龄阶段仅存在极少量功能性组织[16]。该过程与基质细胞谱系重塑密切相关。胸腺间质前体细胞内FoxO1信号通路被胸腺素α1激活后上调MRAP表达促进其自身向脂肪细胞分化，逐步取代胸腺上皮网络[17]。结构重塑与脂肪化进程相互叠加，构成了胸腺功能衰退的解剖学基础。

1.2 胸腺输出功能衰竭

胸腺输出功能衰竭是胸腺衰老最核心的功能性改变，其本质不仅在于新生T细胞数量减少，更包括输出质量下降。

TEC是构成胸腺微环境的核心基质细胞，为胸腺细胞的发育、迁移、阳性选择与阴性选择提供必需的信号、细胞因子及组织限制性抗原。在衰老过程中，TEC比例显著减小，增殖能力显著降低，且其功能状态也严重衰退，RNA-seq测序分析显示小鼠及人TEC中维持细胞存活与分化的关键因子IL-7、DLL4及C-C基序趋化因子配体2的表达水平显著降低，主要组织相容性复合体Ⅱ类分子及共

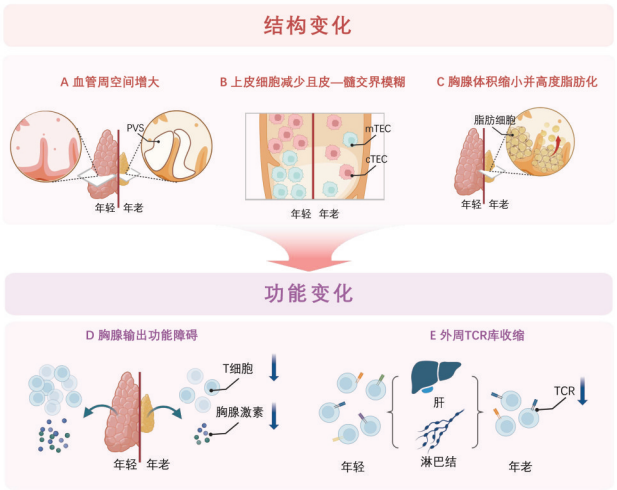


图1 胸腺衰老的结构与功能特征

Figure 1 Structural and functional characteristics of thymic aging

刺激分子CD80、CD86的表达量减少，且自身免疫调节因子（Autoimmune Regulator，Aire）与前脑锌指蛋白2介导的组织限制性抗原（Tissue-Restricted Antigens，TRA）诱导功能受损[6]。这些分子异常直接削弱了TEC支持胸腺细胞分化成熟、皮质阳性选择及髓质高效阴性选择的能力，阻碍功能性初始T细胞的生成，从而降低T细胞输出数量。同时，胸腺单细胞测序发现老年胸腺中存在特有的异常表型TEC，如aaTEC1、aaTEC2，此类细胞无T细胞筛选能力，还会竞争成纤维细胞生长因子等关键生长因子，抑制正常TEC再生，进一步降低T细胞输出[18-19]（见图1D）。

胸腺输出的核心任务不仅是生成T细胞，更是生成一个多样性丰富且对自身耐受的TCR库，在年轻个体中，胸腺输出的T细胞进入外周免疫器官后通过接收巨噬细胞等免疫细胞呈递的特异性抗原，从而丰富TCR库。但是衰老后随着个体T细胞输出能力下降，外周T细胞池的维持越来越依赖于原有记忆T细胞的克隆扩增，导致TCR库的丰富度降低，克隆性增加[20]（见图1E）。这种多样性萎缩，严重限制了免疫系统识别和应对新病原体的能力。

衰老会使TEC组织限制性抗原TRA表达功能受损，削弱了阴性选择清除自身反应性胸腺细胞的效力，导致大量$CD8^+$T细胞滞留胸腺。研究[21-22]表明，部分自身反应性$CD8^+$T细胞不能在胸腺内被清除，而是以未成熟的、具有潜在危险的状态被主动排出胸腺，进入外周器官，这一情况在衰老胸腺微环境失调的情况下可能被放大，进而增加全身自身反应性$CD8^+$T细胞含量，引起各器官炎症。衰老的中枢神经系统白质区域中$CD8^+$T细胞显著积累，多定位于脑实质及血管周围区域，其数量增加与衰老相关的轴索变性、认知和运动功能下降密切相关，这一积累过程可能与胸腺T细胞外排密切相关[23-24]。因此，胸腺输出功能衰竭不仅减弱了病原体防御能力，也可能增加自身免疫风险。

1.3 胸腺免疫微环境失衡

胸腺树突状细胞主要富集于皮质与髓质交界区及髓质区域，是构成胸腺选择微环境的关键组成部分，同时是介导阴性选择、建立中枢自身耐受的核心执行细胞。其通过高效抗原摄取、加工与呈递功能，协同mTEC清除潜在自身反应性胸腺细胞，确保输出至外周的T细胞群体具备自身耐受特性。随着年龄增长，胸腺树突状细胞在数量与功能层面发生退行性改变，进而破坏胸腺内稳态微环境。

组织学研究[11]表明，在小鼠和人类中，胸腺树

突状细胞数量均随年龄增加而下降。数量减少直接削弱胸腺整体抗原提呈能力，使阴性选择效率降低，增加未被充分筛除的自身反应性胸腺细胞残留风险。衰老个体胸腺树突状细胞还表现出明显的形态学退行性改变，包括细胞质澄清、胞体膨大以及空泡样结构增多，提示细胞内结构成分丧失及功能衰退[25]。这些形态和功能异常可能共同导致T细胞阴性选择过程效率下降，削弱中枢耐受的完整性。

除树突状细胞的变化外，衰老胸腺内异常积累炎症特征的记忆或效应表型T细胞[26]。这类细胞并非典型的发育中胸腺细胞，而是衰老微环境中出现的异位炎症群体。其可分泌γ干扰素（Interferon-γ，IFN-γ）、C-C基序趋化因子配体5及白细胞介素等多种炎症因子与趋化因子，增强局部炎症信号传导。这些炎症介质与衰老胸腺基质细胞产生的促炎因子相互叠加，形成持续放大的炎症反馈环路，从而扰乱细胞间通讯与基质功能，加剧胸腺微环境失衡。

1.4 胸腺激素分泌改变

除承担T细胞发育与选择的核心功能外，胸腺还具有重要的内分泌属性。TEC可分泌多种免疫调节因子，统称为胸腺激素，主要包括胸腺肽、胸腺素、胸腺生成素及其衍生肽。这些分子通过局部旁分泌及全身内分泌途径参与免疫调控，核心作用在于协调T细胞的发育、成熟及免疫稳态的维持。

在胸腺内，胸腺激素能够增强胸腺细胞对TCR的响应性，促进其发育阶段有序衔接，参与正负选择过程，助力构成兼具多样性与自身耐受性的TCR库。在外周免疫系统中，胸腺激素有助于维持初始T细胞的存活与功能稳定，调节辅助性T细胞（Helper T cells，Th）Th1、Th2、Th17亚群与调节性T细胞（Regulatory T cell，Treg）之间的平衡，抑制过度炎症反应[27]。其中胸腺素α1能够增强抗原呈递细胞功能，促进细胞因子产生，提高机体对感染及疫苗的应答能力[28]。此外，部分胸腺激素还参与神经系统与内分泌系统的调节，体现出神经–内分泌–免疫网络之间的交互作用。

随着年龄增长，作为主要分泌来源的TEC数量减少且功能衰退，导致胸腺激素分泌水平逐渐下降。人群研究[29]显示，血浆中胸腺激素在出生后即可检测，儿童期水平较高，约5~10岁达到峰值，青春期后逐渐下降，成年中期降至较低水平并维持至老年。这一持续低水平状态可能对老年个体的免疫稳态产生影响。

临床研究[28]提示，外源性补充胸腺素α1可增强老年人疫苗应答能力，并在一定程度上改善免疫衰老表型。其机制涉及增强树突状细胞对Toll样受体信号的反应性，激活髓样分化因子88依赖的NF-κB信号通路，促进树突状细胞向成熟表型转化并增强抗原呈递能力。此外，研究[30]显示胸腺素β4可通过激活PI3K-Akt信号通路改善细胞活力、降低活性氧水平，并部分逆转朊蛋白相关的细胞功能损伤，在神经退行性疾病研究中展现潜在应用价值。

总体而言，胸腺激素分泌下降不仅反映胸腺结构退行，更可能通过削弱全身免疫调节能力而加速免疫衰老进程。

2 胸腺衰老调控机制

胸腺功能衰退不仅是局部器官老化的表征，更是驱动全身性免疫衰老的关键上游环节。衰老后，胸腺新生T细胞输出能力下降，外周免疫系统依赖既有T细胞克隆扩增以维持数量稳态，长期保持此代偿机制会加速T细胞功能耗竭，促进促炎表型积累，促进慢性低度炎症环境形成。同时，胸腺在维持TCR库多样性中具有不可替代的作用，其输出障碍导致的受体库收缩，是老年个体对新病原体应答减弱、肿瘤免疫监视能力下降及自身免疫风险升高的重要原因。因此，阐明胸腺衰老过程中结构重塑与分子网络变化的机制，对于理解免疫衰老的发生以及制定胸腺功能重建策略具有重要意义（见图2）。

2.1 胸腺细胞衰老的分子调控机制

2.1.1 TGF-β/Smad通路

FoxN1是维持TEC分化状态、结构完整性及支持T细胞发育的核心调控因子，其表达或功能下降被视为胸腺衰老的关键分子事件。在衰老胸腺微环境中，TGF-β水平显著升高，而TEC对该信号高度敏感[31]。TGF-β通过激活TEC内Smad2/3，形成复合体并转位入核，可能抑制FoxN1的转录，已有研究[32]表明，在小鼠中条件性敲除TGF-β RⅡ可以有效缓解年龄相关的胸腺萎缩（见图2A）。此外，随着年龄增长FoxN1启动子CpG区甲基化水平逐渐升高[12]，提示在胸腺衰老过程中，TGF-β/Smad信号通路可能通过调控表观遗传修饰参与FoxN1转录抑制，从而影响TEC功能及胸腺微环境稳态[33]。

FoxN1下调进一步导致Notch信号通路配体DLL4、参与正选择的免疫蛋白酶体β11亚基，以及支持胸腺祖细胞归巢与存活的Kit配体、趋化因子CCL23与CXCL12表达下调[31,34]。这些因子参与T祖细胞胸腺定植、增殖分化至初始T细胞形成的

全过程，其表达下调直接削弱胸腺输出功能，提示TGF-β/Smad可作为胸腺衰老的关键调控开关。

与此同时，衰老胸腺间质成纤维细胞内Smad信号持续激活[35]。Smad2/3促进成纤维细胞进一步分泌TGF-β，形成正反馈回路，并诱导胶原蛋白等细胞外基质基因表达增加，导致基质沉积与胸腺纤维化[36]，而结构性纤维化是胸腺功能不可逆衰退的重要形态学基础。

2.1.2 FGF21/mTOR通路

FGF21在胸腺中主要由mTEC产生，并通过旁分泌方式作用于cTEC。与肝来源的内分泌型FGF21不同，胸腺局部产生的FGF21通过结合cTEC表面的FGFR1-β-Klotho受体复合体，以时间特异性模式动态调控mTOR信号：在胸腺再生早期主要激活mTORC1促进细胞生长和合成代谢，后期则转为mTORC2主导以维持细胞骨架完整性和结构稳态。这一动态转换对cTEC的增殖、分化及皮质–髓质结构维持至关重要[37]。

衰老进程中，胸腺内源性FGF21表达显著下降，导致mTORC1，mTORC2活性不足，使TEC膜衍生能力下降，细胞体积减小，加速胸腺萎缩，同时自身免疫风险升高（见图2B）。通过基因编辑在mTEC中特异性过表达FGF21可显著促进老年小鼠胸腺生长，恢复皮质–髓质结构完整性，增加初始T细胞输出并增强抗病毒免疫应答，同时降低外周自身反应性T细胞浸润和自身免疫指标。值得注意的是，该保护作用可被mTOR抑制剂雷帕霉素完全阻断，证实FGF21通过mTOR信号轴发挥功能。

TEC或脂肪细胞特异性FGF21过表达均可延缓胸腺衰老，而肝特异性过表达无此效应，凸显旁分泌作用的必要性。这些发现揭示了FGF21-mTOR轴作为胸腺衰老的可逆调控节点，为开发代谢干预策略以恢复老年个体免疫功能提供了重要靶点[37-38]。

2.1.3 性激素与GH/IGF-1轴拮抗调控

青春期后性激素水平升高被认为是胸腺萎缩的重要内分泌触发因素，雄激素和雌激素通过其核受体直接作用于TEC，构成胸腺萎缩的主要内分泌触发因素[39]（见图2C）。具体机制涉及多个层面的调控。首先是诱导胸腺细胞凋亡与发育阻滞，睾酮上调肿瘤坏死因子α（Tumor Necrosis Factor-α，TNF-α）表达诱导$CD4^+CD8^+$双阳性胸腺细胞凋亡，雌二醇清除骨髓中早期胸腺祖细胞并抑制胸腺细胞增殖，阻断T细胞发育早期阶段[16]。其次雄激素信号还可以抑制TEC增殖及CCL21、IL-7等关键支持因子表达，并抑制层粘连蛋白和趋化因子产生，干扰胸腺细胞黏附和迁移[39-40]。

衰老过程中的胸腺萎缩是由性激素升高与生长激素（Growth Hormone，GH）/胰岛素样生长因子-1（Insulin-Like Growth Factor 1，IGF-1）轴功能下降的协同作用导致。GH/IGF-1轴在生理状态下对胸腺具有促生长和保护作用，其通过直接作用于TEC和胸腺细胞，维持上皮网络完整性、促进早期T祖细胞扩增，并增强IL-7等促T细胞发生信号，从而支持胸腺造血功能[41]。然而，随着年龄增长，GH分泌及外周IGF-1水平逐渐下降，使这一保护性轴功能减弱，从而加剧胸腺结构退化和输出能力下降[42]。

动物实验与临床观察均支持性激素与胸腺退化之间呈正相关关系。在青春期后性激素水平快速升高阶段，胸腺体积迅速缩小；而在性激素水平降低的生理或病理状态下，胸腺功能可部分恢复。经典去势模型研究表明，成年小鼠去势后2~3周内胸腺体积显著增大，TEC增殖增强，TCR重排活性提高，新生T细胞输出增加，提示性激素撤除本身即可诱导胸腺再生反应[39]。这一“内源性再生窗口”的存在，为后续以内分泌轴为靶点的干预策略提供了重要理论依据。

2.2 胸腺细胞间通讯改变

在年轻个体中，DLL4主要由cTEC表达，是驱动T祖细胞阳性选择的必需信号[43]，随年龄增长，cTEC中FoxN1下调导致DLL4转录及膜表达显著降低，从而削弱胸腺对T祖细胞的谱系引导能力[44]。胸腺间质成纤维细胞在衰老胸腺中比例增加并发生表型改变，上调Notch通路的另一类配体JAG1，与DLL4相比，JAG1介导的Notch信号在胸腺内更倾向于诱导非经典T细胞发育程序。当JAG1信号在胸腺微环境中占据相对优势时，早期淋巴祖细胞更易偏向分化为先天淋巴细胞，而非进入典型T细胞发育通路，从而无法成为初始T细胞[26]。因此，衰老胸腺中cTEC来源的DLL4信号减弱，成纤维细胞来源的JAG1信号相对增强，使Notch信号配体构成失衡，从而导致T细胞谱系决定偏移，不仅减少新生初始T细胞的有效输出，还重塑了胸腺内淋巴细胞组成、加剧胸腺功能性退化。

在胸腺髓质区，成功通过阳性选择的单阳性T细胞通过其TCR与由mTEC及胸腺树突状细胞呈递的自身抗原肽-MHC复合物相互作用。在这一过程中，Aire在mTEC内通过结合RNA Pol Ⅱ促进mRNA延伸，同时招募转录辅助因子的方式表达广

泛的TRA，并通过直接呈递或抗原转移给胸腺树突状细胞介导高亲和力克隆的删除或诱导Treg分化，这种抗原依赖性选择机制构成中枢耐受的核心基础[45]（见图2D）。衰老过程中胸腺髓质结构重塑，Aire$^+$mTEC数量减少，同时mTEC内部Aire表达量严重受限且质量下降[46]，使得TRA表达谱收缩以及抗原呈递强度下降，导致单阳性T细胞与mTEC表面TRA结合不充分，阴性选择效率降低，从而使单阳性T细胞存在逃逸阴性选择的可能，结合在胸腺内积累的单阳性T细胞部分未被清除而是外排至外周的研究结果，这种存在自我攻击风险的T细胞可能是老年个体慢性炎症微环境的元凶之一[7]。

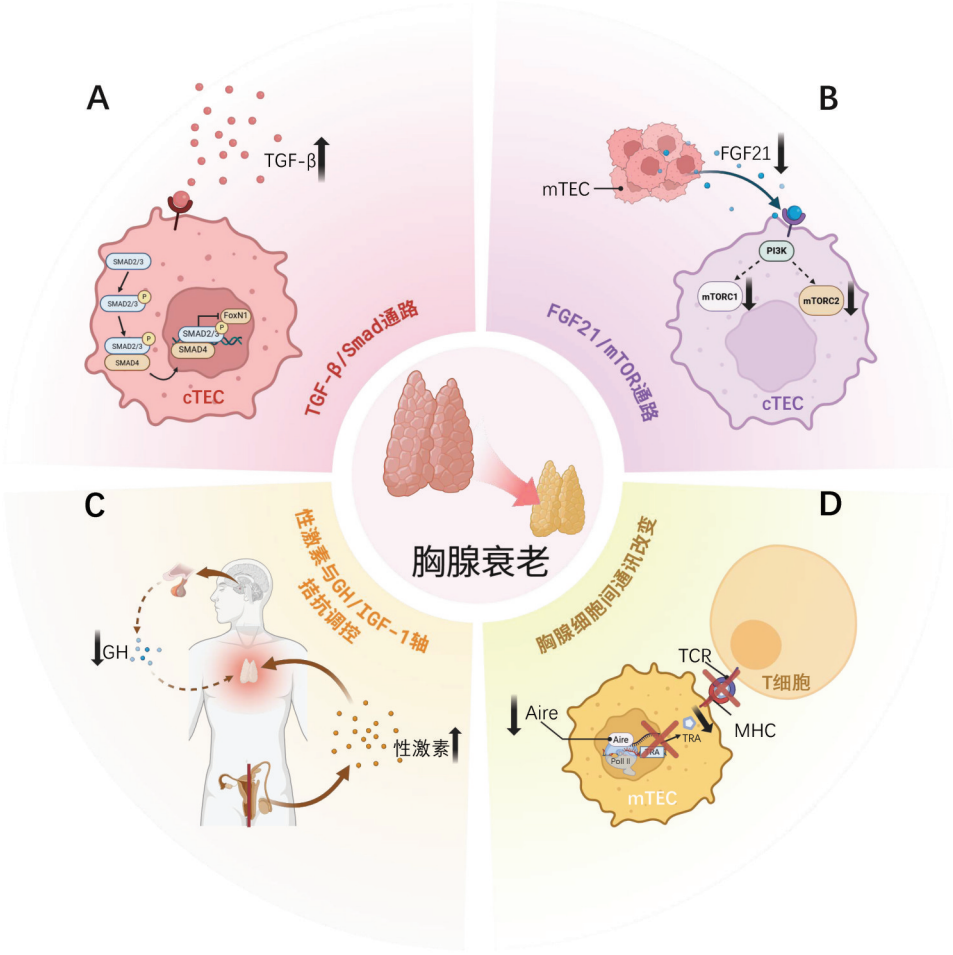


图2　胸腺衰老的调控机制

Figure 2　Regulatory mechanism of thymic aging

3　胸腺衰老引发的全身性免疫衰退

3.1　外周免疫系统

胸腺与淋巴结、脾等外周免疫器官构成功能耦合且动态调节的免疫网络。胸腺为T细胞发育、选择与中枢耐受建立提供稳定环境，经正负选择的初始T细胞被输出至外周，与抗原呈递细胞相互作用启动适应性免疫应答，同时外周免疫状态可通过细胞因子及神经—内分泌信号反馈调节胸腺输出强度，维持整体免疫稳态。

在衰老背景下，胸腺结构退化与功能衰竭导致新生T细胞产量显著下降，外周免疫器官获得的功能性T细胞数量不足且多样性受限，直接削弱对新发病原体和肿瘤抗原的识别能力。临床与流行病学研究[47]显示，老年个体对感染的易感性增加，疫苗保护效力降低，同时恶性肿瘤发病率显著上升。这种免疫应答能力下降不仅源于数量不足，更与T细胞受体库多样性收缩和克隆扩增失衡密切相关。

胸腺输出减少还会打破外周T细胞亚群之间的动态平衡。Treg比例下降，而Th17等促炎亚群活性增强，导致促炎因子IL-6和TNF-α分泌增加，同时抗炎因子IL-10水平降低，形成持续存在的系统性慢性炎症环境[48]，这种炎症微环境可直接作用于外周器官组织，加速结构与功能损伤。在老年小鼠心脏组织中，异常高表达IFN-γ的T细胞会在老年小鼠的心脏引流淋巴结中积累，可能与胸腺输出引起的T细胞亚群变化密切相关，这些炎症因子进而浸润心脏，促进心肌炎症和应激反应，随后促进与

年龄相关的心功能障碍发生[49]。

3.2 内分泌系统与神经系统

胸腺作为神经—免疫—内分泌轴上重要的组成部分，其衰老不但对外周免疫器官造成严重影响，同时也影响着神经系统与内分泌系统的各个组成部分[50]。

T细胞输出不足引起的机体慢性炎症环境，被认为是多种内分泌和神经系统老年疾病的共同免疫基础。在外周内分泌器官中，由于T细胞输出不足引起的外周T细胞异常激活及其分泌的TNF-α、IFN-γ、IL-6等促炎细胞因子可直接干扰胰岛、甲状腺和肾上腺的免疫微环境，促进胰岛素抵抗、甲状腺自身免疫异常及下丘脑—垂体—肾上腺轴功能失衡，从而增加2型糖尿病、甲状腺功能紊乱等老年内分泌疾病风险[50-51]。此外胸腺筛选功能的紊乱使外周自身反应性T细胞比例升高，内分泌器官便是自身免疫攻击最主要的靶点，这一过程会引起老年期自身免疫性甲状腺病和代谢综合征的发生[48]。

神经系统层面，胸腺衰老相关的免疫失衡可通过持续的系统性炎症信号影响神经–免疫互作，促使外周神经和中枢神经系统中的小胶质细胞和施旺细胞处于慢性激活状态，从而加剧神经退行性改变并促进阿尔茨海默病、帕金森病等老年神经系统疾病的发展[52]。对小鼠的研究中发现，大脑中$CD8^+$ T细胞会随着衰老而增加，这些T细胞的积累驱动正常衰老小鼠中枢神经系统轴发生病变，并导致与年龄相关的认知和运动能力下降。这可能与胸腺输出功能障碍，使得外周更多效应/记忆T细胞向验证表型分化有关[23]。

4 胸腺衰老的干预策略

胸腺衰老长期被视为不可逆的生理过程，然而近期研究证明胸腺退化并非单一结构衰败，而是由转录调控失衡、代谢信号持续偏移、慢性炎症放大以及生活方式干预共同驱动的系统级网络重构。这一网络具有高度互联性与可塑性，因此干预策略应着眼于“信号重编程”与“功能重建”（见图3）。

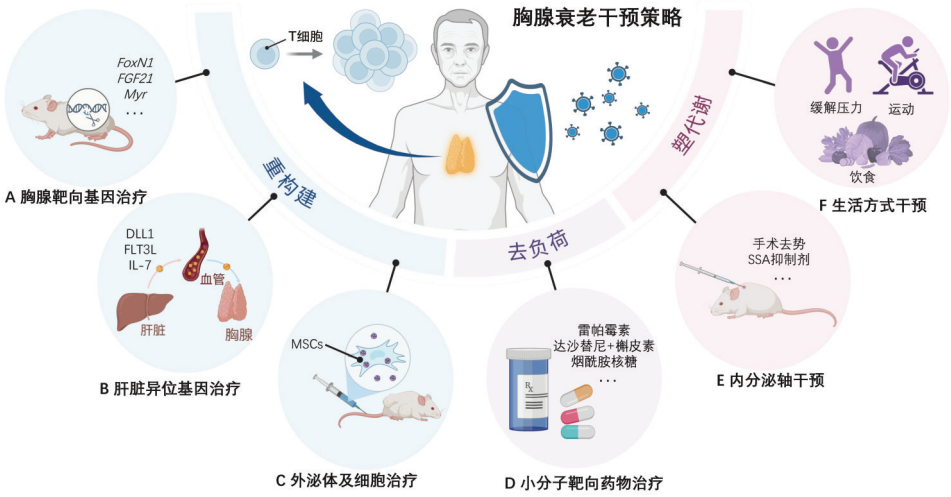


图3 延缓胸腺衰老的干预策略

Figure 3 Intervention strategies to delay thymic aging

4.1 基因干预策略

FoxN1是维持TEC身份和胸腺结构完整性的核心转录因子，其表达随年龄下降与TEC分化能力减弱直接相关。在年老小鼠中恢复FoxN1表达可显著增加胸腺体积并重建皮质—髓质结构，胸腺细胞总数明显上升，同时伴随着初始T细胞输出恢复[53]。机制上，FoxN1激活上调IL-7和DLL4表达，恢复Notch信号传导并改善正负选择过程[54]。然而，TGF-β/Smad信号通路会通过激活Smad2/3复合体抑制FoxN1表达，形成衰老促进的正反馈环路，加速胸腺衰老[32]。因此，FoxN1再生效应的实现需同步优化微环境条件，联合抑制TGF-β信号或阻断Smad2/3磷酸化可能增强干预效果（见图3A）。

除FoxN1外，其他基因靶点亦展现潜力[55]。TEC特异性过表达FGF21可显著促进老年小鼠胸腺生长，恢复皮质–髓质结构完整性，增加初始T细胞输出并延长健康寿命[56]。诱导性过表达Myc也可逆转年龄相关性胸腺退化，部分恢复外周血初始T细胞数量，保留T细胞依赖性抗体反应，显著降低感染后T细胞相关死亡率[57]。

临床转化挑战限制了上述策略的直接应用。FoxN1作为关键发育转录因子，长期或过度表达可能导致细胞增殖失控，存在潜在致瘤风险。目前缺乏TEC特异性递送的安全载体系统，系统性基因

治疗可能带来脱靶效应。针对这一技术难点，有研究[58]提出了一种“外周重建胸腺信号”的策略：通过脂质纳米颗粒系统，将编码DLL1、FLT3L和IL-7的mRNA定向递送至肝脏，使肝细胞瞬时表达这些关键的胸腺微环境因子。由于DLL1-Notch信号、FLT3L以及IL-7在T细胞发育及胸腺祖细胞维持中具有核心作用，这些因子在外周循环中的持续分泌可模拟胸腺微环境信号，从而促进骨髓来源淋巴祖细胞向T细胞谱系分化，并间接增强胸腺及外周T细胞库的重建（见图3B）。该策略通过在肝建立一个能够分泌关键胸腺发育因子的“类胸腺信号中心”，绕开了胸腺靶向递送困难的问题，为胸腺再生的临床转化提供了新的干预路径。

4.2 细胞治疗策略

间充质干细胞（Mesenchymal Stem Cells，MSC）及其外泌体具有对胸腺微环境系统调节的效应。MSC移植在衰老模型中减少炎症因子表达、增加IL-7生成并恢复皮质—髓质界面清晰度[59]，从而延缓胸腺与脾脏衰退[60-61]。其效应部分依赖外泌体miRNA对NF-κB和DNA甲基化调控的影响，从而改善TEC表观遗传状态并促进再生[62]（见图3C）。此外，有研究显示MSC可促进TEC成熟与功能完善，有助于正负选择恢复与免疫稳态维持[63-64]。临床转化仍面临许多限制。不同来源MSC在免疫调节、分泌谱及外泌体组成上存在异质性，易导致治疗效果不稳定。同时，细胞在体内长期存活与归巢效率有限，进入胸腺组织比例较低，限制其直接再生作用。此外，细胞制备标准化、质量控制及潜在免疫反应仍是临床转化的关键障碍。工程化外泌体作为无细胞治疗策略，在安全性与可控性上更具优势，可实现FoxN1 mRNA或抗炎miRNA的精准递送，介导“微环境—转录双重重塑”，但其规模化制备与靶向递送技术仍需优化。

4.3 代谢—炎症微环境干预策略

哺乳动物mTOR通路是营养感知、自噬调控与炎症反应的核心交汇节点，也是代谢干预的关键枢纽。衰老胸腺中该通路失衡，引发脂肪沉积增加、细胞内稳态紊乱，破坏细胞骨架稳定与胸腺上皮网络完整性。

雷帕霉素通过选择性抑制mTOR1，可增强自噬通量，降低活性氧积累，并减少NF-κB介导的炎症转录活性。动物实验显示，雷帕霉素处理老年小鼠后，小鼠免疫功能改善且疫苗应答能力增强[65]。在人群研究中，低剂量mTOR抑制剂同样能够提高老年人对流感疫苗的免疫应答水平[66]，提示代谢通路调控可能通过影响局部胸腺功能，进而改善外周免疫反应（见图3D）。

除代谢失衡外，衰老相关分泌表型通过IL-6、TNF-α等炎症介质持续放大局部炎症信号，是衰老胸腺微环境紊乱的重要因素。衰老细胞清除策略，如达沙替尼联合槲皮素，在老龄模型中能够减少表达P16阳性衰老细胞数量，降低衰老相关分泌表型水平，从而缓解衰老相关的组织炎症并改善组织微环境[67]，但单纯清除衰老细胞对胸腺结构和功能的改善有限，仅能为后续再生干预降低炎症负荷。基于现有证据，联合干预策略可能更具潜力，先通过衰老细胞清除减少炎症负担，再以mTOR通路调控恢复代谢稳态，最终激活FoxN1促进上皮结构重建，从而实现更加稳定和持续的免疫功能恢复[68]。

系统性代谢状态同样参与胸腺功能调节。烟酰胺腺嘌呤二核苷酸水平随年龄下降，与线粒体功能减退和基因组稳态受损密切相关。补充烟酰胺单核苷酸或烟酰胺核糖可增强脱氧核糖核酸修复能力并改善线粒体代谢功能[69]，同时提升T细胞活性，为胸腺微环境恢复提供间接支持。此外，小鼠异体共生实验表明，年轻循环环境可改善老龄组织的再生潜力[70]，提示循环因子重塑可能通过系统性代谢与炎症调控间接改善胸腺功能，为未来综合干预策略提供新的方向。

4.4 内分泌轴重编程策略

基于前述性激素对胸腺结构与TEC功能的抑制作用，性激素抑制策略（Sex Steroid Ablation，SSA）成为目前最具转化潜力的胸腺再生干预方式之一。随年龄增长，循环性激素水平的长期暴露被认为是推动胸腺退化的重要因素。雄激素和雌激素均可通过抑制FoxN1表达、限制胸腺祖细胞扩增以及调节胸腺微环境信号加速胸腺萎缩。

动物实验[39]显示，SSA可在2~4周内使胸腺重量增加约1.5~2.0倍，并显著提高TCR重排活性。在造血干细胞移植背景下，SSA加速T细胞重建并改善感染防御能力[71]（见图3E）。然而，SSA存在局限性：胸腺结构恢复不完全，TEC功能仅部分改善；雌激素与睾酮对Aire表达呈相反调控，去势后可能伴随自身反应性T细胞逃逸风险；长期SSA干预可能影响骨代谢、心血管功能及生殖系统稳态。因此，临床应用中需对风险—收益比进行谨慎评估，并探索短期或间歇性干预策略，以在促进免疫重建的同时降低潜在不良反应。

GH/IGF-1轴补充可与SSA形成协同。GH作为一种多效性激素，不仅通过经典的促进生长作用，

更能直接或间接地（通过诱导IGF-1）作用于TEC和胸腺细胞上的受体，全面、多方位地调控胸腺功能，包括促进TEC增殖与功能、增强胸腺细胞发育与迁移、减轻年龄或应激导致的胸腺萎缩、并改善胸腺的微环境[72]。但需要注意的是，内分泌轴干预在促进胸腺再生的同时，也可能带来潜在安全性问题。GH/IGF-1信号通路与细胞增殖及肿瘤发生密切相关，长期或过度激活该通路可能增加肿瘤发生风险。

5 生活方式干预

生活方式干预通过调节全身代谢与炎症稳态改善胸腺微环境，是安全可持续的辅助干预手段，其核心通过机体整体内稳态重塑，间接优化胸腺功能与免疫网络。

有氧运动被证明能够显著改善老年人群的胸腺功能。研究[73-74]显示，持续进行中等强度耐力运动的老年个体，其血清IL-7水平显著升高，且以TREC水平衡量的胸腺输出能力明显优于同龄久坐人群，其通过降低氧化应激、改善线粒体功能、促进GH/IGF1分泌，实现代谢重塑与炎症抑制，进而增强TEC增殖、改善胸腺皮髓结构紊乱[42]。动物实验进一步证实，老年小鼠经每日30 min、每周5次、持续12周的中等强度耐力运动后，胸腺内IL-6与TNF-α水平显著下降，TEC增殖活性增强，皮质与髓质结构紊乱明显改善[75]。上述结果提示，运动通过代谢重塑与炎症抑制双重路径，改善胸腺结构与功能[76]。

应激管理与肠道屏障功能维护同样在胸腺保护中发挥重要作用。慢性心理压力可导致皮质醇水平持续升高，直接诱导胸腺细胞凋亡并促进胸腺萎缩。通过环境富集、优化睡眠结构及褪黑素补充等方式改善压力状态，可显著缓解应激介导的胸腺退行，部分模型中胸腺功能恢复幅度超过80%[77]（见图3F）。年龄相关肠道屏障受损引发的系统性炎症会加速胸腺萎缩，补充益生菌、高纤维饮食可修复肠道屏障、减少炎症因子入血，间接保护胸腺功能[78]。

6 总结与展望

从转化医学视角出发，胸腺衰老已逐渐被认识为驱动全身免疫功能衰退的重要上游环节，而非单纯的年龄相关解剖学退化。围绕转录调控重塑、代谢信号干预、内分泌轴调节及微环境再生等多维度策略的研究，正在重构我们对胸腺可塑性的理解。FoxN1恢复、FGF21-mTOR轴调控、性激素抑制、GH/IGF-1补充、MSC移植及小分子代谢调节剂等干预方式在动物模型中已显示出不同程度的结构改善与功能恢复效果，为胸腺再生提供了概念验证基础。然而，众多干预手段仍面临风险评估困难等问题，距临床可行的免疫重建方案仍有较大差距。

因此，未来干预模式应向精细化、分层化与组合化发展。第一，低剂量、间歇性联合干预可降低长期抑制带来的副作用，增强代谢—炎症—结构的协同效应；第二，发展工程化外泌体、靶向纳米载体等精准递送系统，定向作用于TEC与基质细胞，提升局部疗效并减少全身不良反应；第三，建立基于生物标志物的个体化分层体系，依据TREC、IL-7、炎症及代谢指标动态调整干预方案，实现精准免疫重建。

综上，胸腺衰老并非单向、不可逆的退化过程，而是多通路失衡导致的网络稳态紊乱。现有策略多作用于单一节点，难以整体逆转微环境重构。未来需从系统层面解析胸腺衰老，构建“结构—代谢—炎症—内分泌”多维调控网络，探索多靶点、低剂量、时序化的联合干预策略。随着精准递送、生物标志物分层及工程化载体技术的发展，胸腺再生将逐步从基础研究迈向临床转化，为免疫衰老及相关疾病提供新的理论依据与治疗方向。

参考文献

[1] ZHANG H, CHANG Y, SONG J. Xenotransplantation: How close are we to clinical applications[J]. Life Medicine, 2024, 3(5): lnae037.

[2] ANDERSON M, ANDERSON S K, FARR A G. Thymic vasculature: Organizer of the medullary epithelial compartment[J]. International Immunology, 2000, 12(7): 1105-1110.

[3] NI X L, CHEN T W, LONG Y X, et al. Centenarians: A model of immune resilience against multimorbidity[J]. Life Medicine, 2025, 4(6): lnaf033.

[4] AGING BIOMARKER CONSORTIUM, BAO H, CAO J, et al. Biomarkers of aging[J]. Science China Life Sciences, 2023, 66(5): 893-1066.

[5] GEORGE A J T, RITTER M A. Thymic involution with ageing: obsolescence or good housekeeping[J]. Immunol Today, 1996, 17(6): 267-272.

[6] LEE S, SONG S G, CHUNG D H. Comprehensive transcriptomic analysis for thymic epithelial cells of aged mice and humans[J]. Immune Network, 2023, 23(5): e36.

[7] NAYLOR K, LI G, VALLEJO A N, et al. The influence of age on T cell generation and TCR diversity[J]. Journal of

Immunology, 2005, 174(11): 7446-7452.

[8] HAKIM F T, GRESS R E. Immunosenescence: Deficits in adaptive immunity in the elderly[J]. Tissue Antigens, 2007 ,70(3): 179-189.

[9] WU Z, QU J, LIU G H. Roles of chromatin and genome instability in cellular senescence and their relevance to ageing and related diseases[J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2024, 25(12): 979-1000.

[10] WU Z, QU J, ZHANG W, Aging Biomarker Consortium, et al. Biomarkers of ageing of humans and non-human primates[J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2025, 26(11): 826-847.

[11] VARAS A, SACEDÓN R, HERNANDEZ-LÓPEZ C, et al. Age-dependent changes in thymic macrophages and dendritic cells[J]. Microscopy Research and Technique, 2003, 62(6): 501-507.

[12] REIS M D, CSOMOS K, DIAS L P, et al. Decline of FOXN1 gene expression in human thymus correlates with age: Possible epigenetic regulation[J]. Immunity & Ageing, 2015, 12(1): 18.

[13] CAVALLOTTI C, D'ANDREA V, TONNARINI G, et al. Age - related changes in the human thymus studied with scanning electron microscopy[J]. Microscopy Research and Technique, 2008, 71(8): 573-578.

[14] NABARRA B, ANDRIANARISON I. Ultrastructural study of thymic microenvironment involution in aging mice[J]. Experimental Gerontology, 1996, 31(4): 489-506.

[15] AW D, SILVA A B, MADDICK M, et al. Architectural changes in the thymus of aging mice[J]. Aging Cell, 2008, 7(2): 158-167.

[16] SRINIVASAN J, LANCASTER J N, SINGARAPU N, et al. Age-related changes in thymic central tolerance[J]. Frontiers in Immunology, 2021, 12: 676236.

[17] WANG D, FANG X, DENG Y, et al. MRAP mediated adipocyte differentiation by thymic mesenchymal stromal cells contributes to thymic involution[J]. NATURE COMMUNICATIONS, 2025, 16(1): 10210.

[18] KOUSA A I, JAHN L, ZHAO K, et al. Age-related epithelial defects limit thymic function and regeneration [J]. Nature Immunology, 2024, 25(9): 1593-1606.

[19] LENG S X, PAWELEC G. Single-cell immune atlas for human aging and frailty[J]. Life Medicine, 2022, 1(2):67-70.

[20] SHANLEY D P, AW D, MANLEY N R, et al. An evolutionary perspective on the mechanisms of immunosenescence[J]. Trends in Immunology, 2009, 30(7):374-381.

[21] BADR M E, ZHANG Z, TAI X, et al. CD8 T cell tolerance results from eviction of immature autoreactive cells from the thymus[J]. Science, 2023, 382(6670):534-541.

[22] YE J, FU J, HOU H, et al. Cytoplasmic DNA sensing boosts $CD4^+$ T cell metabolism for inflammatory induction[J]. Life Medicine, 2023, 2(3): lnad021.

[23] GROH J, KNÖPPER K, ARAMPATZI P, et al. Accumulation of cytotoxic T cells in the aged CNS leads to axon degeneration and contributes to cognitive and motor decline[J]. Nature Aging, 2021, 1(4): 357-367.

[24] CHEN Y, MAN-TAK CHU J, LIU JX,et al. Double negative T cells promote surgery-induced neuroinflammation, microglial engulfment and cognitive dysfunction via the IL-17 / CEBP β /C3 pathway in adult mice[J]. Brain, Behavior, and Immunity, 2025, 123:965-981.

[25] REZZANI R, NARDO L, FAVERO G, et al. Thymus and aging: Morphological, radiological, and functional overview[J]. Age (Dordr), 2014, 36(1): 313-351.

[26] DENG Y, PENG Z, MING K, et al. Single-cell analysis of human thymus and peripheral blood unveils the dynamics of T cell development and aging[J]. Nature Aging, 2025 ,5 (12):2494-2513.

[27] MINUTOLO A, PETRONE V, FANELLI M, et al. Thymosin alpha 1 restores the immune homeostasis in lymphocytes during Post-Acute sequelae of SARS-CoV-2 infection[J]. International Immunopharmacology, 2023, 118:110055.

[28] SIMONOVA M A, IVANOV I, SHOSHINA N S, et al. Aging and thymosin alpha-1[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2025, 26(23): 11470.

[29] CONSOLINI R, LEGITIMO A, CALLERI A, et al. Distribution of age-related thymulin titres in normal subjects through the course of life[J]. Clinical and Experimental Immunology, 2000, 121(3):444-447.

[30] KIM S, CHOI J, KWON J. Thymosin beta 4 protects hippocampal neuronal cells against PrP (106-126) via neurotrophic factor signaling[J]. Molecules, 2023, 28(9): 3920.

[31] GORDON J, MANLEY N R. Mechanisms of thymus organogenesis and morphogenesis[J]. Development, 2011, 138(18):3865-3878.

[32] HAURI-HOHL M M, ZUKLYS S, KELLER M P, et al. TGF - β signaling in thymic epithelial cells regulates thymic involution and postirradiation reconstitution[J]. Blood, 2008 , 112(3):626-634.

[33] WU Z, ZHANG W, QU J, LIU G H et al. Emerging epigenetic insights into aging mechanisms and interventions [J]. Trends in Pharmacological Sciences, 2024, 45(2): 157-172.

[34] CHEN L, XIAO S, MANLEY N R. Foxn1 is required to maintain the postnatal thymic microenvironment in a dosage-sensitive manner[J]. Blood, 2009 , 113(3): 567-574.

[35] JURBERG A D, VASCONCELOS-FONTES L, COTTA-DE-ALMEIDA V. A Tale from TGF - β superfamily for thymus ontogeny and function[J]. Frontiers in Immunology, 2015, 6:442.

[36] HU H H, CHEN D Q, WANG Y N, st al. New insights into TGF-β/Smad signaling in tissue fibrosis[J]. Chemico-Biological Interactions, 2018, 292:76-83.

[37] WEDEMEYER S A, JONES N E, RAZA I G A, et al. Paracrine FGF21 dynamically modulates mTOR signaling to regulate thymus function across the lifespan[J]. Nature Aging, 2025, 5(4):588-606.

[38] DUAH M, LI L, SHEN J, et al. Thymus degeneration and regeneration[J]. Frontiers in Immunology, 2021, 12:706244.

[39] TAVES M D, ASHWELL J D. Effects of sex steroids on thymic epithelium and thymocyte development[J]. Frontiers in Immunology, 2022, 13:975858.

[40] GUBBELS BUPP M R, JORGENSEN T N. Androgen-induced immunosuppression[J]. Frontiers in Immunology, 2018, 9:794.

[41] KERMANI H, GOFFINET L, MOTTET M, et al. Expression of the growth hormone / insulin-like growth factor axis during Balb/c thymus ontogeny and effects of growth hormone upon ex vivo T cell differentiation[J]. Neuroimmunomodulation, 2012, 19(3):137-147.

[42] SAVINO W, DARDENNE M. Neuroendocrine control of thymus physiology[J]. Endocrine Reviews, 2000, 21(4): 412-443.

[43] HOZUMI K, MAILHOS C, NEGISHI N, et al. Delta-like 4 is indispensable in thymic environment specific for T cell development[J]. The Journal of Experimental Medicine, 2008, 205(11):2507-2513.

[44] ITOI M, TSUKAMOTO N, AMAGAI T. Expression of Dll4 and CCL25 in Foxn1-negative epithelial cells in the post-natal thymus[J]. International Immunology, 2007, 19 (2):127-132.

[45] SPRENT J, KISHIMOTO H. The thymus and central tolerance[J]. Philosophical Transactions of the Royal Society Lodon. Series B, Biological Sciences, 2001, 356 (1409):609-616.

[46] BARAN-GALE J, MORGAN M D, MAIO S, et al. Ageing compromises mouse thymus function and remodels epithelial cell differentiation[J]. Elife, 2020, 9: e56221.

[47] LIU Z, LIANG Q, REN Y, et al. Immunosenescence: Molecular mechanisms and diseases[J]. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2023, 8(1):200.

[48] GORONZY J J, WEYAND C M. Mechanisms underlying T cell ageing[J]. Nature Reviews Immunology, 2019, 19 (9):573-583.

[49] SHIRAKAWA K, SANO M. T Cell Immunosenescence in aging, obesity, and cardiovascular disease[J]. Cells, 2021, 10(9):2435.

[50] KAY M M B. Immunological aspects of aging: Early changes in thymic activity[J]. Mechanisms of Ageing and Development, 1984, 28(2/3):193-218.

[51] CAO Z, HUANG J, LONG X. Associations between immune cell traits and autoimmune thyroid diseases: A bidirectional two-sample mendelian randomization study [J]. Immunogenetics, 2024, 76(4): 219-231.

[52] WEN L, ZHANG Q S, HENG Y, et al. NLRP3 inflammasome activation in the thymus of MPTP-induced Parkinsonian mouse model[J]. Toxicology Letters, 2018, 288: 1-8.

[53] BREDENKAMP N, NOWELL C S, BLACKBURN C C. Regeneration of the aged thymus by a single transcription factor[J]. Development, 2014, 141(8): 1627-1637.

[54] MORIMOTO R, ZHANG G, THOMAS O S, et al. Lamprey FOXN1 rescues the block of thymic epithelial cell development in the mouse Foxn1-deficient thymic rudiment[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2025, 122(48): e2520664122.

[55] HUANG D, ZHAO Q, YANG K, et al. CRL2APPBP2-mediated TSPYL2 degradation counteracts human mesenchymal stem cell senescence[J]. Science China Life Sciences, 2024, 67(3): 460-474.

[56] YOUM Y H, GLINIAK C, ZHANG Y, et al. Enhanced paracrine action of FGF21 in stromal cells delays thymic aging[J]. Nature Aging, 2025, 5(4): 576-587.

[57] MORALES-SÁNCHEZ A, LAVAERT M, VACCHIO M S, et al. Enhancing thymic function improves T-cell reconstitution and immune responses in aged mice[J]. Plos Biology, 2025, 23(7): e3003283.

[58] FRIEDRICH M J, PHAM J, TIAN J K, et al. Transient hepatic reconstitution of trophic factors enhances aged immunity[J]. Nature, 2026, 650(8101): 481-489.

[59] PAN X H, LIN Q K, YAO X, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cells protect thymus structure and function in aged C57 mice by downregulating aging-related genes and upregulating autophagy-and anti-oxidative stress-related genes[J]. Aging, 2020, 12(17): 16899-16920.

[60] XU J, DONG L, XIE X, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells improve thymus and spleen functions in D-galactose-induced aged mice[J]. Scientific Reports, 2025, 15(1):9470.

[61] YANG Z, PENG Y, YUAN J, et al. Mesenchymal stem cells: A promising treatment for thymic involution[J]. Advances in Experimental Medicine and Biology, 2024, 1450: 29-38.

[62] YANG Z, TIAN C, HE Z, et al. Mesenchymal stem cells reverse thymus aging by reprogramming the DNA methylation of thymic epithelial cells[J]. Regenerative Therapy, 2024, 27: 126-169.

[63] LIU G, WANG L, PANG T, et al. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cells regulate thymic epithelial cell development and function in Foxn1(-/-) mice[J]. Cellular

& Molecular Immunology, 2014, 11(3): 275-284.
[64] LEI J, XIN Z, LIU N, et al. Senescence-resistant human mesenchymal progenitor cells counter aging in primates [J]. Cell, 2025, 188(18): 5039-5061. e35.
[65] CHEN C, LIU Y, LIU Y, et al. mTOR regulation and therapeutic rejuvenation of aging hematopoietic stem cells [J]. Science Signaling, 2009, 2(98): ra75.
[66] MANNICK J B, DEL GIUDICE G, LATTANZI M, et al. mTOR inhibition improves immune function in the elderly[J]. Science Translational Medicine, 2014, 6(268): 268ra179.
[67] ZHU Y, TCHKONIA T, PIRTSKHALAVA T, et al. The achilles' heel of senescent cells: From transcriptome to senolytic drugs[J]. Aging Cell, 2015,14(4): 644-658.
[68] GENG L, PING J, WU R, et al. Systematic profiling reveals betaine as an exercise mimetic for geroprotection [J]. Cell, 2025, 188(19):5403-5425.e33.
[69] MILLS K F, YOSHIDA S, STEIN L R, et al. Long-term administration of nicotinamide mononucleotide mitigates age-associated physiological decline in mice[J]. Cell Metabolism, 2016, 24(6): 795-806.
[70] CONBOY I M, CONBOY M J, WAGERS A J, et al. Rejuvenation of aged progenitor cells by exposure to a young systemic environment[J]. Nature, 2005,433(7027): 760-764.
[71] GOLDBERG G L, SUTHERLAND J S, HAMMET M V, et al. Sex steroid ablation enhances lymphoid recovery following autologous hematopoietic stem cell transplantation [J]. Transplantation, 2005, 80(11): 1604-1613.
[72] DARDENNE M, SMANIOTTO S, DE MELLO-COELHO V, et al. Growth hormone modulates migration of developing T cells[J]. Annals of the New York Academy of Sciences, 2009, 1153(1): 1-5.
[73] DUGGAL N A, POLLOCK R D, LAZARUS N R, et al. Major features of immunesenescence, including reduced thymic output, are ameliorated by high levels of physical activity in adulthood[J]. Aging Cell, 2018, 17(2): e12750.
[74] LIU L, ZHENG Z, YOU W, et al. Vitamin C inhibits ACSL4 to alleviate ferro-aging in primates[J]. Cell Metabolism, 2026, 41819088.
[75] ZHOU H, HAN X, HUANG C, et al. Exercise-induced adaptive response of different immune organs during ageing[J].Ageing Research Reviews, 2024, 102: 102573.
[76] SUN S, MA S, CAI Y, et al. A single-cell transcriptomic atlas of exercise-induced anti-inflammatory and geroprotective effects across the body[J]. The Innovation (Camb), 2023, 4(1): 100380.
[77] FABRIS N, MOCCHEGIANI E, PROVINCIALI M. Plasticity of neuroendocrine-thymus interactions during aging[J]. Experimental Gerontology, 1997, 32(4/5): 415-429.
[78] CONWAY J, DE JONG E N, WHITE A J, et al. Age-related loss of intestinal barrier integrity plays an integral role in thymic involution and T cell ageing[J]. Aging Cell, 2025, 24(3): e14401.

（上接第14页）

[40] ZHONG L, WANG A, HONG L, et al. Microanatomy of the brachial plexus roots and its clinical significance[J]. Surgical and Radiologic Anatomy, 2017, 39(6): 601-610.
[41] ZHAO X, MA X, ZHAO H, et al. Unveiling the role of dorsal root ganglia in spasticity reduction: Insights from contralateral seventh cervical nerve cross transfer surgery [J]. Brain and Behavior, 2024, 14(7): e3613.
[42] FENG J, MA X, HU R, et al. Improvement of language function after C7 neurotomy at the intervertebral foramen in patients with chronic post-stroke aphasia: A phase I cohort study[J]. medRxiv, 2023,23287523.
[43] LI T, FENG J, HU R, et al. Effect and safety of C7 neurotomy at the intervertebral foramen in patients with chronic poststroke aphasia: A multicentre, randomised, controlled study protocol[J]. BMJ Open, 2023, 13(5): e065173.
[44] FENG J, HU R, LYU M, et al. Right C7 neurotomy at the intervertebral foramen plus intensive speech and language therapy versus intensive speech and language therapy alone for chronic post-stroke aphasia: Multicentre, randomised controlled trial[J]. BMJ, 2025, 389: e083605.
[45] CHATROMYEN S. Cervical neurotomy for post-stroke aphasia [J]. BMJ, 2025, 389: r1232.
[46] SUN F, SU X, WANG Y, et al. Neural bridging achieves transcutaneous regulation of vagus nerve function and treatment of depressive disorders[J]. Neurotherapeutics, 2025, 22(6): e00738.
[47] CAO J, LU K, POWLEY T L, et al. Vagal nerve stimulation triggers widespread responses and alters large-scale functional connectivity in the rat brain[J]. PLoS One, 2017, 12(12): e0189518.
[48] NAHAS Z, TENEBACK C, CHAE J, et al. Serial vagus nerve stimulation functional MRI in treatment-resistant depression[J]. Neuropsychopharmacology, 2007, 32(8): 1649-1660.
[49] SPINNER R J, SHIN A Y, BISHOP A T. Rewiring to regain function in patients with spastic hemiplegia[J]. The New England Journal of Medicine, 2018, 378(1): 83-84.