

# 【重磅综述】Nature | 衰老肾脏的免疫学变化

细胞世界 2020-12-31

以下文章来源于老顽童说，作者老顽童说



**老顽童说**

公众号致力于传播衰老相关的前沿科研进展和趣味科普，帮助大家更深入地了解衰老背...



关注我们，  
获取更多CSCB相关资讯

翻译 By 孙晓燕 蔺舫民 刘迪 单贺珍

在我们的身体中，免疫系统无时无刻不在守护着我们的器官组织，免疫细胞甚至以死相搏，与“病毒细菌”们同归于尽。当然，如此“地位显赫”的免疫系统也挣脱不了衰老枯竭的桎梏，免疫衰老也是不可避免的。由此“倒霉”的器官们，或多或少也会受到“迫害”。人体的净化担当——肾脏，也难逃一劫，那免疫衰老究竟是怎样“迫害”肾脏的呢？2019年来自京都大学的Motoko Yanagita教授团队发表在 **Nature Reviews Nephrology** 上的综述文章 **“Immunology of the ageing kidney”** 详尽地阐述了免疫衰老与肾脏疾病之间错综复杂的关系。详情内容且看小编细细道来。



通讯作者：Motoko Yanagita教授

(图片来源于网络)

## 摘要

免疫衰老涉及免疫系统中一系列衰老引起的变化，并具备两个相反的特征标志：免疫应答缺陷与全身性炎症增加。免疫系统受到内在和外在因素的调节，且在衰老过程中发生显著的变化。因此，免疫反应与年龄高度相关。最新数据表明，免疫衰老是多种年龄相关疾病的致病机制的基础，并且它的状态是可塑的，非遗传性环境因素与药理干预都可以调节或加快免疫衰老的状态。在肾脏中，常驻巨噬细胞和成纤维细胞持续暴露于外界环境刺激，以及局部免疫反应诱导的细胞重编程随着年龄的增长而积累，都可能会增加年老个体患肾脏疾病的风险。另外，由于慢性肾脏疾病通常伴随着免

疫衰老，特别是终末期肾脏疾病，并且许多肾脏疾病与年龄密切相关，因此针对免疫衰老的治疗方法将有可能转化为肾脏疾病的临床干预手段。

## 看点

- 衰老影响免疫系统的组成和功能，并导致免疫衰老（immunosenescence），其特征包括免疫应答缺陷和全身炎症增加（也称为炎性衰老）。
- 炎症由多种机制导致，包括异常的炎性小体激活，微生物失调，衰老细胞蓄积和原发的免疫细胞失调。
- 免疫衰老的原因和后果叠加，形成了加剧免疫衰老的恶性循环。
- 免疫衰老是多种年龄相关疾病的危险因素，因此针对免疫衰老的治疗可能是预防这些疾病的新策略。
- 慢性肾病患者的免疫状况与老年人相似，这种免疫状况是感染和动脉粥样硬化等疾病的共同临床特征。
- 免疫系统在肾脏疾病的病理生理学中具有至关重要的作用，因此免疫衰老对肾脏疾病的影响也很广泛且重要。

现代医学的发展进步显著提高了人们的预期寿命，也相应增加了衰老相关疾病的患病率和接受医疗护理的患者的平均年龄。衰老会诱导免疫系统发生变化，这一过程称为免疫衰老，它会降低患者抵抗感染的能力并诱发持续的全身性炎症（图1）。因此，免疫衰老会使人体更易于受到感染，患有自身免疫和恶性肿瘤的风险也要高于免疫系统正常的个体（图1a）。此外，免疫衰老会影响免疫系统对组织稳态与响应损伤修复的调节。重要的是，尽管人们常常通过年龄来判定免疫衰老的状态，但对于慢性肾病（chronic kidney disease, CKD）和自身免疫性疾病的患者，免疫系统会加速衰老。在这些患者中免疫衰老可能会促进疾病的发展并导致机体更容易受到感染（图1b, c），但与年龄无关。

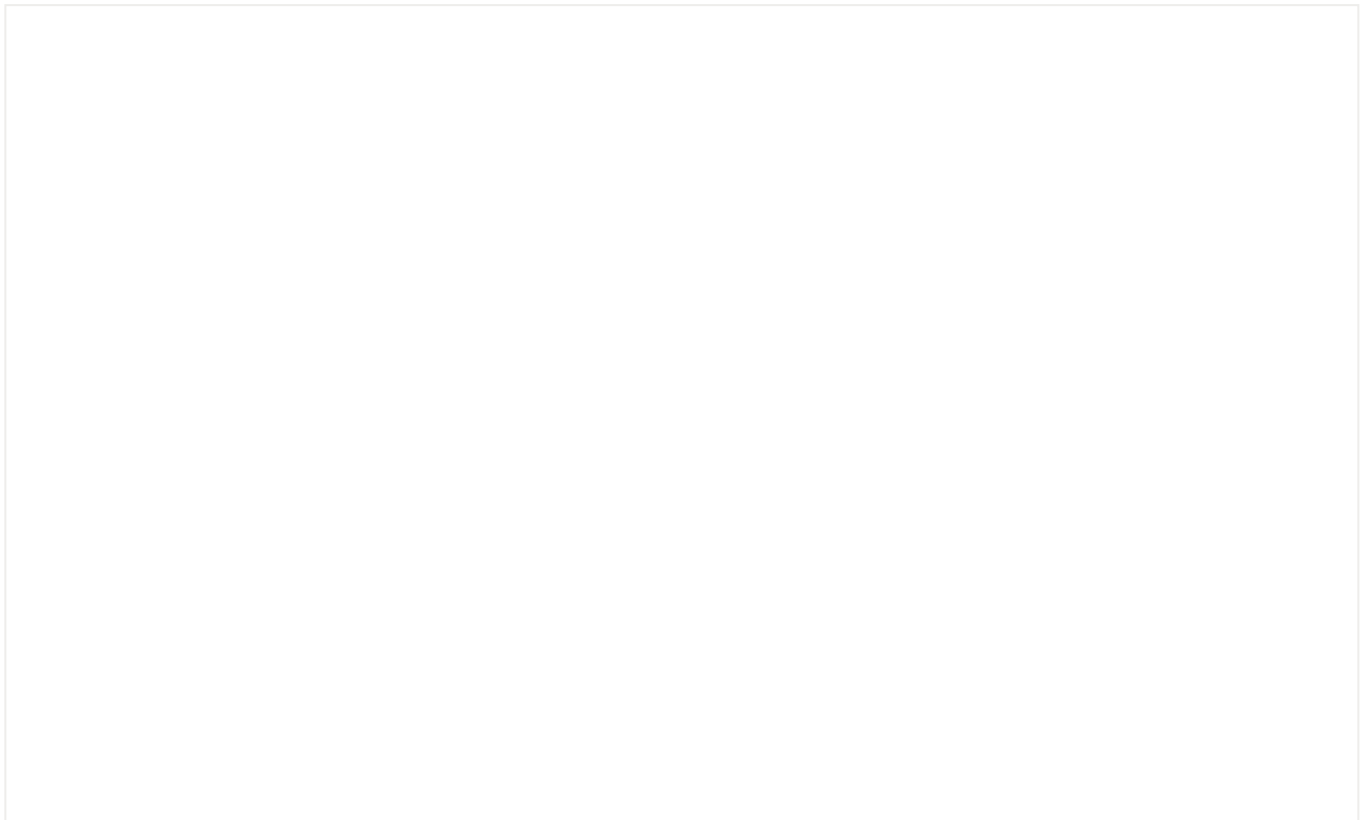
通过对来自健康双胞胎的血液样本中200多种免疫学参数进行比较，发现大多数的个体变异是由非遗传性环境因素驱动的，并且这种变异随着年龄的增长而积累。这些结果证实，人类免疫系统会随着时间的流逝而受到各种外在因素的影响，例如微生物。换句话说，在接触的环境因素有限的幼儿中，免疫变异主要由遗传因素决定，而随后接触的环境因素对免疫系统具有广泛的影响，并且随着个体年龄的增长，其对人体的影响程度逐渐超过大多数遗传因素。免疫系统的这种适应性可以通过一些众所周知的免疫机制来解释，例如在抗原暴露后人体产生免疫记忆涉及的机制。

在肾脏组织中，多种细胞，包括肾小管上皮细胞，以及常驻和循环中的白细胞，都与急性肾损伤（acute kidney injury, AKI）有关，并且是CKD的发生与发展所必需的。重要的是，一些研究表明，衰老和CKD大大增加了AKI的患病风险及严重程度，进一步加重了社会和经济负担。鉴于CKD患者的免疫系统显示出早衰的特征，免疫衰老可能在AKI的病理过程中起着至关重要的作用。此外，随着年龄的增长，某些自身免疫性肾脏疾病（如血管炎和膜性肾病）的易感性也会增加。然而，尽管衰老与肾脏疾病之间的几种机理联系已经被证明，但免疫学方面的联系尚待充分探讨。

**在本篇综述中，我们主要围绕肾脏，描述了目前对年龄相关的免疫学变化及其对全身炎症和疾病过程的影响的理解，并讨论了靶向免疫衰老治疗肾脏疾病这一新型疗法的潜力。免疫系统的成熟与衰老**

免疫系统对内在和外因都会产生反应，其组成和功能都会随着年龄的增长而变化（图2）。衰老过程伴随着许多内在的变化（例如，胸腺退化）和外在的变化（例如，高脂饮食和感染），这些变化共同导致了免疫衰老状态，如前文所述，**免疫衰老的特征即为免疫能力下降和低水平全身性炎症**（图2a）。临床上，免疫衰老表现为对疫苗敏感性降低和感染发生率提高，以及自身免疫性疾病、无菌性炎症和组织修复缺陷的发生率提高。这些影响在65岁以上的人群中尤其显著（图1b）。了解免疫系统在人的一生中是如何成熟和变化的，对于理解免疫衰老至关重要，因为年龄相关的免疫学变化从生命的早期就开始积累了。

**免疫系统中与年龄相关的变化会影响先天和适应性免疫细胞。**先天性免疫反应主要由吞噬细胞（例如巨噬细胞）介导，它们可以快速非特异性地感应、吞噬和消除病原体，并将其他免疫细胞募集到感染或受损的部位。适应性免疫是由T和B淋巴细胞介导的抗原特异性反应。尽管越来越多的证据表明，具有年龄相关表型的多种免疫细胞可能与各个器官的病理状况有关，但在本篇文章中，我们着重关注发生年龄特异性变化的淋巴器官，包括中枢和周围淋巴器官（图3，4），以及第三淋巴组织的形成（图5）。



**图1 老年人和CKD患者的免疫衰老** a |免疫系统衰老的特征是免疫反应缺陷和炎症（即全身炎症增加），两者相互影响并相互调节。这些表型影响老年人和慢性肾脏病（CKD）患者的广泛病理状况。b |在人类中，免疫衰老随着年龄的增长而增加，并在65岁以上人群中急剧加速。与同龄健康个体相比，终末期肾病（End-stage renal disease, ESRD）患者的免疫衰老加速发生，衰老程度增加了20岁。c | CKD患者的免疫表型与老年人相似，包括幼稚淋巴细胞数量减少， $CD4^+$  T细胞丢失， $CD4^+ : CD8^+$ 比率降低，促炎性 $CD28^-$  T细胞蓄积和降低了单核细胞谱系细胞的吞噬活性。这些变化是影响老年人和CKD患者的常见病理状况的基础，例如对感染和癌症的易感性增加，对疫苗接种的敏感性降低以及心血管疾病的风险增加。

## 中枢淋巴器官

成熟的免疫细胞需要在整个生命周期不断补充。免疫细胞的发育发生在中枢淋巴器官（即骨髓和胸腺）中，但是这些器官的功能会随着年龄的增长而衰退，减弱了它们更新免疫细胞池的能力。

### 骨髓

在成年的哺乳动物机体中，免疫细胞不断从骨髓中得到补充（图4c）。生存期短的髓样细胞（例如单核细胞和粒细胞）更依赖于骨髓的补充，而淋巴细胞则相对“长寿”，并通过稳定的增殖来维持数量。驻留在组织中的巨噬细胞和先天淋巴细胞也通过局部增殖得以维持。在骨髓中，造血干细胞（haematopoietic stem cells, HSCs）通过自我更新以维持稳定的细胞池，这些细胞可以根据需要分化为各种类型的类型，包括髓样（即粒细胞、单核细胞和树突状细胞），淋巴样（即T、B和自然杀伤细胞）和巨红细胞（即血小板和红细胞）细胞系。因此，**HSC的功能缺陷会影响许多类型的免疫细胞，并且是引起年龄相关的免疫缺陷的主要原因之一。**

随着年龄的增长，鼠和人的骨髓表现出显著的结构变化差异，包括骨髓密度和血管形成降低。在HSC中也发生了几种与年龄有关的自发性细胞变化，如再生潜力的降低和表观遗传标记的丧失，进一步导致了基因表达谱的改变。重要的是，一些研究表明，衰老HSCs倾向于髓系分化，并且它们支持淋巴成熟的能力减弱，从而导致T细胞和B细胞前体细胞的减少（图3，4c）。年龄依赖性炎症，也称之为炎性衰老（后续将详细讨论），也会直接破坏B淋巴细胞的生成，而有利于骨髓生成。

### 胸腺

尽管大多数免疫细胞是在骨髓内产生的，T细胞的发育却发生在胸腺中（图4a）。胸腺为自身耐受和具有免疫能力的T细胞的发育提供了微环境，这些T细胞随后转移至外周。重要的是，胸腺功能随年龄而变化。胸腺在胎儿时开始发育，并在出生后建立个体的幼稚T细胞库。胸腺则在儿童时期开始萎缩，这一过程被称为胸腺退化，到了青春期，胸腺活动急剧减少。在成年期，胸腺不能很好的维持T细胞的数量。**胸腺退化在物种间是保守的，并且被认为是由多种因素引起的，包括性激素和氧化应激诱导的损伤，尽管确切的机制尚待阐明。**胸腺退化是小鼠和人类中幼稚CD4<sup>+</sup>和幼稚CD8<sup>+</sup> T细胞产量逐渐下降的原因，虽然幼稚T细胞在年轻和健康的老年人中的绝对数量相对稳定，但它在小鼠中是降低的，这说明小鼠和人之间可能存在幼稚T细胞维持系统差异的。事实上，一项数学建模研究表明，小鼠中的大多数幼稚T细胞群体都由胸腺输出维持，而在成年人中，大部分幼稚T细胞群体则由后胸腺外周T细胞增殖（称为稳态增值）维持（图3）。值得注意的是，胸腺可以产生具有新特异性的T细胞，而外周稳态T细胞增殖只会扩增现有的T细胞克隆。因此，在小鼠和人类中，胸腺输出的幼稚T细胞与年龄相关的定量差异也会导致总体T细胞库的差异。事实上，一项研究清楚地表明，与年轻人相比，老年人中的幼稚T细胞对超抗原中毒性休克综合症毒素1的反应较小。造成这种差异的机制之一是老年个体中T细胞受体（T cell receptor, TCR）活化阈值的升高，这是由miR181a在幼稚CD4<sup>+</sup> T细胞中与年龄相关的双重特异性磷酸酶6（dual specificity phosphatase 6, DUSP6）的下调引起的。DUSP6是一种细胞质磷酸酶，可通过选择性调节细胞外信号调节激酶，一种TCR激活阈值的关键调节剂的磷酸化来减弱TCR信号传导。这些发现与流感疫苗研究的结果是一致的，该研究表明增加疫苗接种剂量的确可以增强免疫对老年人的保护。

尽管上述的幼稚CD4<sup>+</sup> T细胞中与年龄有关的缺陷在很大程度上导致了老年人中TCR信号传导受损，但在效应和记忆CD4<sup>+</sup> T细胞群体中也观察到了广泛的与年龄有关的缺陷TCR信号传导。在较年长的个体中，主要细胞群体不再是幼稚T细胞，而是效应和/或记忆T细胞，其特征是表达大量抑制性细胞表面分子，以及共刺激CD27和CD28的表达降低。在人类中，而不在小鼠中，CD28<sup>-</sup> T细胞随年龄积累，并且呈现衰老状态的表型，这是由缺陷型抗原介导的增殖，端粒变短和炎性细胞因子（如IFN $\gamma$ 和TNF）分泌增多所导致的（图4a）。**复制性衰老和过早衰老导致了衰老T细胞的积累，也加速了免疫衰老**（图3）。更重要的是，衰老的CD28<sup>-</sup> T细胞会高水平表达如颗粒酶B和穿孔素的细胞毒性效应分子，导致组织损伤。有趣的是，CKD患者和自身免疫性疾病患者中的CD28<sup>-</sup> T细胞也会扩增，这表明慢性炎症可能会促进这些细胞的蓄积。重要的是，T细胞中这些与年龄有关的变化也会影响体液免疫。CD4<sup>+</sup> T细胞中固有的缺陷会降低其在生发中心反应过程中激发B细胞的能力，从而导致老年人无法产生足够的高亲和力抗体。随着不断衰老，CD4<sup>+</sup> T比CD8<sup>+</sup> T凋亡的更多，导致CD4<sup>+</sup>: CD8<sup>+</sup>的比值发生反转。在健康的成年人中，CD4<sup>+</sup>: CD8<sup>+</sup>的比值是大于1的，而比值反转的情况与中年人和九十多岁的人的发病率和死亡率升高相关。一项对终末期肾病患者T细胞的研究表明，他们的细胞免疫年龄要比健康人体的细胞大20岁。此外，对于一些CKD的儿童患者来说，尽管免疫暴露有限且胸腺保有功能，但他们的T细胞仍呈现出衰老表型，包括幼稚T细胞的减少以及多种CD28<sup>-</sup> T细胞的积累。这些表型在使用免疫抑制药物的患者中更为明显。事实上，在肾脏移植受者中用抗胸腺球蛋白诱导治疗被认为会损害胸腺T细胞输出并加速T细胞的衰老。

## 周围淋巴器官

**像淋巴结和脾脏这样的继发淋巴器官是适应性免疫反应起始的关键地点。此外，多条证据表明这些淋巴器官维持幼稚淋巴细胞的水平并抑制自体反应T细胞的活动。**次生淋巴器官的结构由固定的基质细胞界定，高度组织化，确定了高能动性造血细胞分别向T细胞区和B细胞分化的区域。T细胞区域由称为成纤维细胞的网状细胞（fibroblastic reticular cells, FRCs）构成的网络支持，而B细胞滤泡由滤泡树突状细胞构成的网络支持。这些基质细胞产生趋化因子，帮助建成这些迥异的T细胞和B细胞区，并在功能上与造血细胞相互作用。



**图2 免疫系统和肾脏中与年龄相关的变化** a |通常，在儿童时期，由于免疫系统尚未完全成熟并且尚未建立对常见病原体的免疫记忆，因此对感染的敏感性很高。这种敏感性随着年龄的增长而降低，感染的几率减少。然而，随着年龄的增长，免疫系统逐渐恶化，对感染的敏感性增加。重要的是，可以根据宿主遇到的免疫刺激（包括感染、饮食、疫苗和疾病。一些人免于免疫衰老，延缓了与年龄有关的疾病的发作，例如百岁老人），而在其他情况下，则加速了免疫衰老（例如，患有自身免疫性疾病的患者），这导致了与年龄有关的疾病的发作。 b |炎症的稳态水平也随着年龄的增长而上升，从而促进肾脏疾病（例如，急性肾脏损伤（AKI））的发展和进程。因此，除了年龄相关的肾功能下降（例如，由于肾功能不全所致）外，炎症还可能是老年人AKI的高发病率和随后发展为CKD的基础，尤其是因为慢性炎症也会损害肾小管上皮细胞的再生能力。

## 淋巴结

淋巴结位于血液和淋巴系统的交界部位，由淋巴带来的外周组织的可溶性抗原与血液带来的淋巴细胞在这里汇集。淋巴结为适应性免疫反应的发生提供了环境。例如，在肾损伤后，驻留在组织中的单核吞噬细胞吸收抗原并回到引流的淋巴结，在那里它们向T细胞呈递抗原。活化的T细胞克隆扩增，获得效应T细胞的功能并迁移至肾脏。相一致地，在损伤急性期，FRC的耗竭抑制肾脏引流淋巴结中的T细胞活化，减轻肾脏的损伤。

此外，淋巴结在维持外周幼稚T和B细胞中起着至关重要的作用。FRCs产生的IL-7和B细胞活化因子分别与幼稚T和B细胞结合，并通过抑制细胞凋亡来促进其存活。淋巴结也是自身反应性T细胞耗竭的关键部位，因此有助于预防自身免疫。尽管大多数自反应性T细胞在胸腺中被成功除去，但机体仍需要其他耐受机制，包括被调节性T细胞抑制，以使逃避胸腺缺失的外周自反应性T细胞失活以及防止自身免疫。**在淋巴结中除去自我反应性T细胞被认为是外周耐受的重要机制，并且可能与树突状细胞从组织中迁移而将自身抗原交叉呈**

**递至T细胞有关。**值得注意的是，淋巴结中的基质亚群表达自身免疫调节剂（autoimmune regulator, AIRE）和多种组织来源的自身抗原；与呈递这些自身抗原的细胞相互作用的T细胞发生丢失。

然而，随着年龄的增长，淋巴结中FRC的数量减少，基质网络逐渐压缩且网状结构变松（图4b）。此外，在病毒感染和抗原佐剂给药后，淋巴细胞在淋巴结中的积累减少。这种作用与年龄相关的局部产生的稳态趋化因子和细胞因子的缺陷有关。另外，老化的淋巴结中会发生纤维化以及T细胞和B细胞区域混乱，这些变化还会发生在反复损伤后的肾脏中。并且这些变化都可能对基质细胞和淋巴细胞之间的时空协调相互作用产生不利影响，且会限制淋巴细胞接近存活因子并导致幼稚T细胞凋亡，同时阻碍自身反应性淋巴细胞的清除。目前关于年龄相关的淋巴结缺损对幼稚淋巴细胞维持及外周耐受的影响的研究还非常有限，有待进一步的研究，这里所提及的环境缺损也可能导致免疫衰老的发生。



**图3 老年人衰老T细胞积累的前因与后果** 衰老的T细胞随着年龄的增长而积累，并加速免疫衰老。初始淋巴器官的年龄依赖性变化包括胸腺退化以及骨髓中造血干细胞对T细胞和B细胞前体的产生减少。循环系统中幼稚T细胞的减少导致外周的稳态增殖增加，并促进了T细胞的复制性衰老。应激刺激也可引起早衰。衰老的T细胞无法增殖并分泌一系列促炎的促炎细胞因子。T细胞增殖的限制抑制了抗原特异性免疫力的维持，部分原因是老年人对感染的易感性增加。感染发生率的增加和有效清除病原体的能力降低会促进慢性免疫刺激和衰老T细胞的进一步积累。

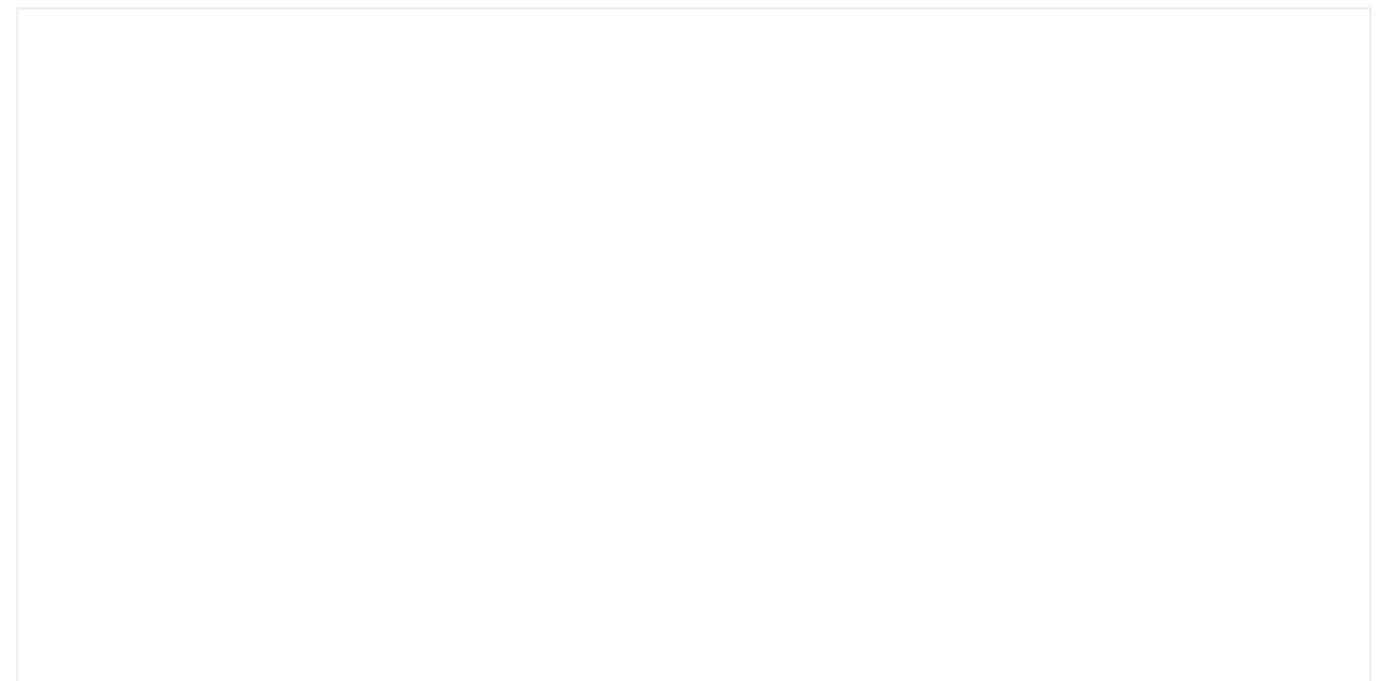
## 脾脏



脾脏由两个功能不同的组分组成，分别是红髓和白髓。红浆负责通过脾脏巨噬细胞去除旧的红细胞和血小板，而白浆在结构上类似于淋巴结并支持启动适应性免疫反应。脾脏白髓和淋巴结之间的显著差异是抗原转运的方式。**淋巴结通过淋巴管从周围收集抗原，而脾脏不与淋巴系统相连，而是直接从血液中吸收抗原。因此，脾脏可以被视为人体中主要的血液过滤器之一。**与淋巴结类似，脾脏的衰老受T细胞和B细胞区域之间的纤维化和稳态紊乱的影响（图4b）；衰老脾脏的FRCs中产生稳态趋化因子的能力也大大减弱了。

### 第三系淋巴组织

**尽管适应性免疫反应通常在周围淋巴器官（如淋巴结）内诱发，但第三系淋巴组织（一种可诱导的异位类型的淋巴组织）是一个明显的例外。**第三系淋巴组织包括造血组分（主要是T和B淋巴细胞）以及基质组分（尤其是成纤维细胞）。在自身免疫性疾病、感染、免疫排斥和衰老的背景下，通常可在肺、心脏、肝脏、肾脏和其他器官中检测到第三系淋巴组织。在功能上，第三系淋巴组织类似于淋巴结，因为它有助于有效启动适应性免疫反应，并且在调节各种器官中的局部免疫反应中起着至关重要的作用（图5）。例如，对来自移植肾脏的第三系淋巴组织的分析确定了与外周血中存在的有所不同的B细胞群，它们来自克隆扩增。第三系淋巴组织的发育受与淋巴结发育相关的因素调控，但其作用可能取决于组织的微环境和发育阶段。例如，神经元来源的视黄酸会启动鼠胎儿淋巴结的发育，但是在衰老肾脏中，驻留的成纤维细胞产生的视黄酸会诱导成纤维细胞转分化和稳态趋化因子的分泌。这些趋化因子，包括CXCL13和CCL19，是淋巴细胞募集和维持的有力刺激，足以驱动功能性第三系淋巴组织的发育，这通过异位体内趋化因子在非淋巴器官中过度表达的作用得以证明。年龄相关的第三系淋巴组织的形成是一种全身性现象，可以放大老年个体的局部免疫反应（后续将详细讨论）。



**图4 多个淋巴器官中与年龄相关的改变会导致免疫衰老** 淋巴器官是哺乳动物免疫系统的主要组成部分，并具有三大功能（免疫细胞的产生、发展和维持以及免疫应答的启动和调节）。所有淋巴器官均显示出年龄依赖性变化，影响整个免疫系统。a | T细胞在胸腺中发育，这确定了出生后初期幼稚T细胞库的大小和多样性。从青春期开始，随着年龄的增长胸腺持续萎缩，胸腺幼稚T细胞输出显著下降，导致大约70岁时T细胞组成多样性降低。T细胞库中的这些变化也会影响T细胞在生发中心反应期间引发B细胞的能力，从而导致抗体产生缺陷。b | 周围淋巴器官（即淋巴结和脾脏）维持淋巴细胞，启动适应性免疫反应并诱导抗原耐受。在衰老过程中，周围淋巴器官表现出纤维化变化，T细胞和B细胞反应亦很迟钝。这损害了幼稚T细胞的性

并诱导不同分支。在衰老过程中，骨髓造血干细胞表现出纤维化变化，T细胞和B细胞区域支持减少，这损害了幼稚T细胞的维持和适当的免疫反应。总的来说，这些在多个器官中与年龄相关的改变会导致免疫能力下降，并促进低度全身性炎症，这是免疫衰老的常见标志。c | 成年骨髓中的造血干细胞（HSC）产生所有血细胞谱系。尽管衰老的骨髓细胞的质量受到损害，并且与年龄相关的变化包括细胞因子产生改变和吞噬功能受损，但衰老HSC比年轻HSC产生的淋巴样祖细胞更少，而髓样祖细胞更多。FRCs，成纤维细胞网状细胞；TCR，T细胞受体。

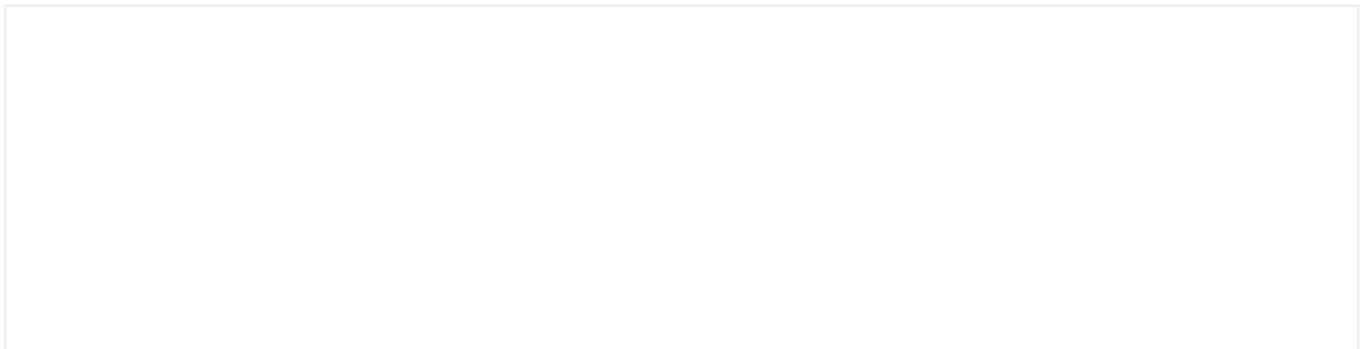
## 炎性衰老

**衰老与亚临床的全身性慢性炎症状态（称为炎症）有关，炎症是免疫衰老的最重要特征之一。炎症的三个标志是血清中促炎性细胞因子（例如IL-6和TNF）水平升高，组织中促炎性基因表达增加以及炎症介质NF-κB的慢性活化。血液中抗炎细胞因子（例如IL-10）的水平也会增加，以中和炎症衰老。此外，细胞因子基线水平的全身性升高激活了下丘脑-垂体-肾上腺轴，并增加了抗炎介质皮质醇的分泌。这些双向免疫反应的总体平衡可能取决于宿主的健康状况，这可能会促进健康的衰老或炎性衰老。**

过去几年的证据表明，**尽管存在差异，但与年龄相关的病理状况（包括阿尔茨海默氏病，动脉粥样硬化、心血管疾病、代谢综合征、II型糖尿病、肌肉减少症、癌症和CKD）有着共同的炎症成分。当前，炎症被认为是这些年龄相关的疾病发生和发展的驱动力。**

另外，**发炎通过多种机制降低了免疫系统保护宿主免受感染因子侵袭的能力。**例如，TNF是衰老过程中会增加的一种全身性促炎介质，会损害抗肺炎球菌免疫力，并在注入小鼠后增加其对肺炎链球菌的敏感性，这表明炎症和免疫能力可能相关（图1a）。事实上，应对肺炎链球菌时，老年小鼠的巨噬细胞与年轻小鼠的巨噬细胞相比，杀灭细菌的能力较弱，促炎性细胞因子谱表达增强。此外，如前所述，发炎还促进骨髓产生髓样而非淋巴样前体，从而导致淋巴细胞减少和适应性免疫反应缺陷。炎症的这些有害后果会诱发恶性循环，加剧免疫衰老，并导致老年患者的大量发病和死亡（图1a）。

许多因素在局部和全身性水平上都会助长发炎的发展和维持，包括由于T细胞中JAK-STAT信号的长期激活和衰老细胞的积累而导致的基础细胞因子水平升高。**越来越多的证据表明，先天免疫途径的激活在促进炎症中起主要作用。**在这里，我们通过更详细地讨论单核细胞和巨噬细胞群体中年龄相关的变化、炎性小体激活和微生物代谢异常的影响，来说明先天免疫对炎症的影响，所有这些变化在肾脏疾病中也都具有重要作用。



**图5 衰老与损伤的肾脏中的第三淋巴组织** a | 45分钟缺血-再灌注损伤（IRI）（第45天）后，老年小鼠肾脏中第三级淋巴组织的组织学和免疫荧光。在IRI的晚期，可在肾动脉周围形成第三淋巴组织。第三淋巴组织包括造血细胞室和基质细胞室。造血区室主要由T和B淋巴细胞组成，在较小程度上由树突状细胞组成，而基质细胞区室主要由成纤维细胞组成，其提供结构和

功能上的支持。a|高碘酸<sup>-</sup>希夫染色。b, c |免疫荧光染色。在周围淋巴器官中, T细胞和B细胞区域明显分开, 而在第三级淋巴组织中, T细胞(绿色的CD3ε<sup>+</sup>)和B细胞(红色的B220<sup>+</sup>)相对混杂(b部分)。用p75神经生长蛋白受体(p75NTR)检测到成纤维细胞(绿色), 并用4', 6-diamidino-2-phenylindole(c部分)将细胞核(蓝色)染色。

## 单核细胞和巨噬细胞

在循环系统的先天免疫细胞中, 外周血单核细胞含量为第二高, 约占人体血液白细胞的10%。单核细胞表达模式识别受体, 例如Toll样受体, 不仅参与先天免疫, 还支持适应性免疫反应, 例如, 通过产生炎症细胞因子和抗原呈递。**人单核细胞是异质的, 可以通过脂多糖(LPS)受体CD14和可结晶片段γ受体(FcγR) CD16的表达来区分不同的亚组; 这些亚群在功能上也有所不同。**例如, 与传统的CD14<sup>+</sup> CD16<sup>-</sup>单核细胞相比, CD14<sup>+</sup> CD16<sup>+</sup>单核细胞表达更高水平的促炎细胞因子和血管粘附分子。尽管一项研究报告说单核细胞数量随年龄的增长基本保持不变, 但另一项报告显示促炎CD14<sup>+</sup> CD16<sup>+</sup>单核细胞的比例与年龄有关, 而另一项研究表明促炎细胞因子的产生, 例如在65岁以上的老年人中, 激动剂刺激的单核细胞中的IL-1β和IFNγ低于从年轻健康成年人中分离出的单核细胞, 这表明老年人具有先天性免疫缺陷。值得注意的是, CKD患者中促炎性CD14<sup>+</sup> CD16<sup>+</sup>单核细胞的数量和频率均高于健康对照组。这些细胞的高频率不仅与CKD发展为ESRD的风险增加有关, 而且与心血管更差有关。

**在组织中, 常驻单核吞噬细胞包括巨噬细胞和树突状细胞被局部损伤以及全身性炎症激活, 但随着年龄的增长可能会变得过度敏感(或启动)。尽管它们的许多基本功能(例如凋亡细胞和衰老细胞的清除)在整个组织中都是保守的, 但单个常驻吞噬细胞群体高度适应其局部微环境并履行组织特有的功能。**在肾脏中, 单核吞噬细胞策略性地位于肾脏间质空间中, 因此可以在外周循环中接触各种内在和外物质。利用这个位置, 驻留在肾脏的巨噬细胞通过跨内皮运输主动监测潜在有害的循环小颗粒, 有助于免疫监测。并且推测肾巨噬细胞可能通过从血液中吸收抗原, 从诱导对循环抗原的免疫反应。这种作用也可能解释了肾脏对几种免疫复合物介导的疾病的敏感性, 例如狼疮性肾炎和链球菌性肾小球性肾炎。实际上, 驻留在肾脏的巨噬细胞也通过FcγRIV吸收循环免疫复合物, 从而导致促炎性细胞因子的产生以及嗜中性粒细胞和单核细胞的募集。这些作用进一步促进炎症和自身免疫性疾病的发展。

在过去的几年中, 许多专注于组织驻留巨噬细胞发育起源的研究彻底改变了我们对巨噬细胞发育的理解。与长期以来一直存在的单核吞噬细胞假说相反, 根据该假说, 组织驻留巨噬细胞来自循环单核细胞, 利用细胞命运映射技术和共生实验的研究表明, **鼠组织驻留巨噬细胞具有双重起源, 在组织特异性模式下, 来自于骨髓来源的前体细胞和循环系统单核细胞。**例如, 尽管大脑中的小胶质细胞几乎全部来自胚胎前体, 并持续到成年期, 但随着年龄的增长, 心脏和肝脏中常驻的巨噬细胞逐渐被单核细胞衍生的巨噬细胞所取代。一项2018年的一项研究通过研究来自两种性别的心脏移植受者的心内膜活检样本, 发现人类心脏内存在着两个具有不同自我维持能力和炎症潜能的巨噬细胞群体。特别是, CCR2<sup>+</sup>驻留巨噬细胞表现出修复性表型, 并通过局部增殖得到补充, 而CCR2<sup>+</sup>巨噬细胞则来自促炎性单核细胞, 其特征包括炎性体相关基因(包括IL-1β)的表达。具有临床意义的是, 这些以CCR2<sup>+</sup>巨噬细胞丰度为特征的巨噬细胞群之间的失衡与心力衰竭患者的左心室重构和收缩功能障碍有关。

在肾脏中，常驻巨噬细胞主要来自胚胎或新生儿前体，在正常情况下独立于骨髓造血作用而维持，并且在调节肾脏生长、组织修复和体内平衡中起重要作用。另一方面，从循环系统单核细胞募集到肾脏的巨噬细胞在患病的肾脏中表现出促纤维化和促炎表型。单核细胞与CKD的进展和并发症有关。重要的是，一项2019年的研究表明，尽管大量单核细胞浸润了受伤的肾脏，但在轻度AKI的情况下浸润的单核细胞并未分化为常驻巨噬细胞。这些结果表明，在损伤期间试验性地消耗巨噬细胞时，**阐明浸润性巨噬细胞与常驻巨噬细胞之间的区别很重要，因为他们的区别会导致机体采用的消耗策略有所不同。这些细胞群之间的平衡可能会在损伤后发生变化，具体取决于损伤的严重程度和持续时间，从而可能影响对随后发生的肾脏损伤的免疫反应。**与心脏和肝脏类似，肾脏中胚胎来源的常驻巨噬细胞会随着年龄的增长而逐渐被炎症性单核细胞衍生的巨噬细胞所取代。这样的过程可能会导致肾脏发炎，并增加对AKI和CKD的易感性和严重性。这一假设需要进一步的研究证实。

**尽管巨噬细胞的起源与表型之间的关系一直是科学界关注与讨论的话题，但几组研究表明，是组织的微环境而非发育的起源决定了巨噬细胞的分化、转录组和功能。**在肾脏中，微环境表现出明显的区域异质性，该异质性是高度动态的，并取决于局部生理和病理状况。2017年的一项研究表明，肾髓质中的高盐微环境可驱动单核吞噬细胞的募集并提高其抗菌功能以防止尿路感染。在肾脏损伤期间，肾巨噬细胞在损害反应中也起着至关重要的作用，既有正面作用也有负面作用。在肾脏损伤的早期，促炎性巨噬细胞占主导地位，并导致最初的肾脏损害，而活化的巨噬细胞在后期则占主导地位，并促进肾小管细胞再生。几项研究发现了驱动这种表型转换的分子，包括由肾小管细胞分泌的GM-CSF。随着年龄的增长，肾脏巨噬细胞表型与周围环境之间的关系还需要进一步的研究来阐明。

## 炎性小体的激活

炎性小体是一种胞质中的多蛋白复合物，由天然免疫传感器如核苷酸结合寡聚域（nucleotide-binding oligomerization domain, NOD）样受体（NLR）家族蛋白、凋亡相关微粒蛋白（apoptosis-associated speck-like protein, ASC）组成，还包含一个半胱天冬酶募集结构域及半胱天冬原酶（procaspase-1）。炎性小体至少由15种不同的NLR蛋白组成，包括NLRP3和NLRC4。这些传感器可通过损伤相关分子模式（damage-associated molecular patterns, DAMP）识别结构上不同的内源分子，也可通过病原体相关分子模式（pathogen-associated molecular patterns, PAMP）识别外源分子。配体结合会激活NLR并启动信号传导程序，促进半胱天冬酶激活和IL-1 $\beta$ 和IL-18的分泌。IL-1 $\beta$ 是一种主要由循环系统中单核细胞和巨噬细胞分泌，可以引起发热的中枢炎性细胞因子，动员来自骨髓的嗜中性粒细胞，激活所有类型的白细胞和间质细胞。**炎性小体信号是抵抗病原体的重要防御机制，通常对宿主有益，但是炎性小体的异常激活也会导致慢性炎症。**

研究最广泛的是NLRP3炎性小体，可以由细胞外ATP，尿酸晶体， $\beta$ -淀粉样蛋白等驱动的模式激活，也可由源自大肠杆菌，金黄色葡萄球菌和白色念珠菌等病原体分泌物驱动的（例如）PAMPs模式激活。随着年龄的增长，吞噬细胞清除死细胞的能力会降低，从而导致组织中自身分子的积累，进而激活NLRP3炎性小体。另外，动脉粥样硬化、2型糖尿病和阿尔茨海默症的小鼠模型研究表明，NLRP3参与了这些与年龄相关的病理状况的发展。**炎性小体在人体内也随年龄增长而激活。**2017年的一项研究表明，在部分老年个体中累积的两种核苷酸代谢产物（腺嘌呤和N4-乙酰胞苷）可以激活NLRC4炎性小体并诱导IL-1 $\beta$ 的分泌。这些代谢物还会诱发小鼠高血压和肾脏T细胞浸润。值得注意的是，在外周血细胞中的炎性小体

相关基因（如IL-1 $\beta$ ）的表达水平与老年高血压患者的原发性高血压，动脉僵硬和全因死亡率密切相关，这表明较高水平的年龄相关炎症可能是一个强有力的老年全因死亡率的预测指标。小鼠中NLRP3基因缺失减轻了年龄相关的炎症，并提高了胰岛素抵抗、认知功能和运动能力，表明NLRP3炎性小体随衰老的激活可能是适应不良的（maladaptive）。与之相同，CANTOS临床试验显示，在平均年龄为61岁，曾患有心肌梗塞，高敏C反应蛋白（high-sensitivity C-reactive protein, hsCRP）> 2 mg/l，（高敏C反应蛋白是心血管疾病的独立危险因素，也可另外预测高血压和糖尿病的发生风险）的一组患者中，用卡那单抗（canakinumab）抑制IL-1 $\beta$ 显著降低了心肌梗塞的复发风险。在一项对27,939名健康美国女性进行了十年随访的队列研究中发现，除传统的心血管危险因素，如低密度脂蛋白胆固醇，hsCRP的基础血浆水平（<1 mg/l、1-3 mg/l、> 3 mg/l）可分别预测低水平，平均水平、高水平血管相关疾病的发生风险。在CKD患者中，卡那单抗可以降低心血管疾病发生率、心血管疾病死亡率，还可以降低hsCRP的水平。这些结果表明老年个体中先天免疫系统的激活可能对人体健康产生广泛的破坏。

**NLRP3在多种肾脏疾病中也起着至关重要的作用。**例如，射线造影剂会激活肾巨噬细胞中的NLRP3，导致造影剂诱导的AKI。有趣的是，尽管人们认为NLRP3主要在肾脏单核细胞系中表达，但过去几年的研究强调了该通路在肾脏损伤的肾脏驻留成纤维细胞中的重要性。响应于损伤期间释放的DAMPs，肾成纤维细胞激活NLRP3炎性小体，分泌IL-1 $\beta$ ，IL-1 $\beta$ 又作用于成纤维细胞，促进纤维化，并产生自分泌环，从而放大了炎性小体的异常激活。此外，IL-1 $\beta$ 通过涉及稳定癌蛋白MYC的机制支持成纤维细胞增殖和细胞外基质的产生，从而诱导肾成纤维细胞向糖酵解方向的代谢功能性转换。在肾成纤维细胞中，IL-1受体1型（IL-1 receptor type 1, IL-1R1）下游的信号分子如MyD88、IL-1受体相关激酶4（IL-1 receptor-associated kinase 4, IRAK4）的特异性清除或抑制可导致缺血性损伤后纤维化的减少。但是，**NLRP3炎性小体和IL-1 $\beta$ 对肾脏炎性衰老作用的研究证据还十分有限。**

## 肠道菌群失调

肠道菌群失调是一种由微生物的数量和质量变化引起的失衡状态，可以导致多种病理状况，包括炎性衰老。实际上，在过去的十年间，大量研究表明，**肠道菌群可以显著影响免疫功能。**

人类体内的菌群远超细胞数量，并且高度多样化，形成了一个复杂的，多物种的“新器官”，其通过与哺乳动物宿主的共同进化，在维持健康或引发疾病方面有着了复杂的作用。**在健康状态下，肠道菌群与宿主之间存在互利的关系。寄主为微生物群提供了生态位和营养来源，肠道菌群不仅通过加工食物为寄主提供了必需的营养，而且在免疫系统的发育和维持中也起着至关重要的作用。**确实，在完全无微生物群的无菌小鼠中，免疫系统在很大程度上是不成熟的，表现为：淋巴细胞数量减少，细胞因子表达降低，但这种现象在恢复正常菌群后的3周内被逆转。在抗生素治疗的动物中，肠道菌群伴随着免疫细胞数量的减少而变化，如辅助T细胞17（T<sub>H</sub>17），表明宿主与肠道菌群之间的相互作用对维持免疫系统至关重要。实际上，T<sub>H</sub>17以一种微生物群依赖性方式产生，因此在稳态条件下肠道中的含量最高。值得注意的是，2016年的一项研究表明，肠道来源的T<sub>H</sub>17可能会从肠道中浸润至肾脏中，进而促进新月体肾小球肾炎（最剧烈的自体免疫性肾脏疾病）的发生。研究人员使用Kaede小鼠追踪患有肾小球肾炎小鼠内肠道T细胞的迁移，发现T<sub>H</sub>17从肠道到肾脏的迁移依赖于鞘氨醇1-磷酸受体1（sphingosine 1-phosphate receptor 1）。因鞘氨醇1-磷酸受体1的配体（S1P）在血液中浓度很高，但在淋巴组织中的含量很低，因此鞘氨醇1-磷酸受体

1可引导淋巴细胞从淋巴器官进入血液或淋巴管。值得注意的是，在无菌小鼠和万古霉素 (vancomycin) 治疗的小鼠中， $T_H17$ 的数量减少；在新月体肾小球肾炎模型中，肾小球和肾小管损伤减轻。这些结果表明，通过改变肠道菌群可能治疗 $T_H17$ 导致的疾病，如新月体肾小球肾炎和实验性自身免疫性脑脊髓炎。

2017年的一项研究发现，肠道中对盐敏感的细菌会导致对盐敏感的高血压。目前已将高血压视为一种炎症疾病，其特征是T细胞激活和靶器官如肾脏和脉管系统的浸润。 $T_H17$ 分泌的IL-17也可以加剧血管紧张素2诱发的高血压。高盐饮食可改变小鼠肠道菌群，尤其是引发乳酸菌的耗竭，这导致 $T_H17$ 数量增加及高血压的发生。相反，用乳酸菌治疗这些小鼠可阻止这些改变，表明肠道菌群也可能是盐敏感性高血压的潜在治疗靶标。值得注意的是，在健康的成年人中，高盐饮食也会导致乳酸杆菌属的枯竭，从而导致 $T_H17$ 数量增加和高血压。

在人类中，衰老降低了肠道菌群物种的多样性和相对丰度。有趣的是，老年人的肠道菌群组成与炎症衰老标记物（如血清IL-6和CRP）和代谢读数（如血压）密切相关。目前炎症衰老究竟是肠道菌群失调的原因还是后果尚不清楚。但是，已有几条证据表明，**年龄相关肠道菌群失调会导致炎症衰老**。2017年的一项研究表明，肠道通透性会随着年龄的增长而增大，导致细菌成分跨肠道屏障转运并激活巨噬细胞，从而引发系统性炎症。此外，移植了老年小鼠肠道微生物的年轻无菌小鼠的肠道通透性和全身炎症要比移植了年轻小鼠微生物群的小鼠高，表明肠道菌群组成随年龄的变化是一种致病因素，并且促进炎症的发生。值得注意的是，TNF缺陷的年老小鼠在肠道菌群组成上并没有表现出年龄依赖性变化，同时肠道通透性和全身性炎症也没有增加。通过给予抗TNF抗体，野生型小鼠中肠道菌群的年龄依赖性变化随之逆转。这些结果表明，TNF介导的炎症与年龄相关的肠通透性增加和肠道菌群失调有关。因此，靶向年龄依赖性的肠道菌群失调可能是炎症衰老的潜在治疗策略。

有趣的是，在CKD患者中经常可以观察到肠道菌群失调和肠屏障功能障碍的现象，肾脏炎症也与肠道通透性增加以及肠道中尿毒症毒素的产生有关。此外，肠道菌群的耗竭可减轻肾脏损伤。在缺血再灌注损伤的小鼠中，经抗生素治疗后，与未处理小鼠相比， $F4/80^+$ 驻留肾巨噬细胞产生的MIP-2 $\alpha$ 趋化因子较少，进而吸引循环系统中的粒细胞；同时，抗生素治疗后骨髓单核细胞中CX3CR1和CCR2（这两者对单核细胞募集都很重要）表达量也较少。这些发现表明，肾巨噬细胞的功能可能受到肠道菌群的影响。此外，在过去的几年中，已鉴定出短链脂肪酸（short-chain fatty acids, SCFA）和D-丝氨酸等几种来自肾保护性肠道微生物产生的分子。SCFA是厌氧菌产生的纤维发酵代谢终产物，可通过激活G蛋白偶联受体抑制炎症。D-丝氨酸是肠道菌群响应肾脏损伤而产生的，能够进入循环系统，D-丝氨酸到达肾脏后可以促进肾小管细胞增殖，替代受损细胞，从而减轻缺氧引起的肾小管损伤。这些观察结果表明，**肠道菌群与肾脏之间的相互作用可能是双向的，肠道菌群生态失调导致的年龄依赖性全身炎症可能会对肾脏产生广泛影响。**

## 免疫记忆和衰老

免疫记忆通常被定义为免疫系统针对先前遇到的病原体快速反应并提供增强保护的能力。**几项研究表明，在响应环境因素的过程中，终身免疫记忆的累积效应不断发展，从而引起老年人的免疫学变化。**

免疫记忆会改变未来的免疫反应，可分为加强（增强接触时第二次免疫反应）或耐受（减弱第二次接触时的免疫反应）。有趣的是，**尽管最初认为免疫记忆是适应性免疫细胞特异的，但最近有几条证据表明，先**

**天免疫细胞也可以对感染、代谢应激和炎症反应建立免疫记忆。**这种类型的免疫记忆称为先天免疫记忆或训练性免疫，最初在植物和无脊椎动物中观察到，后来在小鼠和人类中相继被观察到。先天免疫记忆在许多方面与适应性免疫记忆不同。适应性免疫记忆由T和B淋巴细胞介导，而T和B淋巴细胞通过遗传重组表达多种抗原特异性受体，因此适应性免疫记忆是长期存在的并且具有高度特异性，相比之下，先天免疫记忆被认为是非特异性的，主要由单核吞噬细胞（如巨噬细胞）介导，巨噬细胞使用种系编码的识别受体，直接感知保守的分子结构。但是相同之处在于，先天和适应性免疫细胞中均可诱导耐受性和加强性的免疫记忆。

疫苗的某些保护作用是由先天免疫记忆介导的，也被认为会产生异源免疫（heterologous immunity）。例如，在小鼠中注射白色念珠菌减毒株不仅诱导针对白色念珠菌再感染的保护，还可以诱导针对其他病原体（包括金黄色葡萄球菌）提供保护。同样地，在人类中，接种某些活病原体（如麻疹）后死亡率可能会出现降低，这种情况不能仅仅用接种后阻止此类病原体感染来解释。另一项研究表明，尽管缺乏T和B淋巴细胞，RAG1缺陷的小鼠仍能通过依赖单核细胞、表观遗传的机制保护机体免受感染力强的白色念珠菌的再次感染。有趣的是，两项2018年的研究表明，不仅在寿命短的外周免疫细胞中可诱导先天免疫记忆，而且也在长寿命的HSCs中也可诱导先天免疫记忆，而且这种差异重编程的HSCs可以产生髓系后代，对二次感染产生更好地应答。这些结果可能解释了活化的短寿命单核细胞如何提供长期保护，以抵抗先前遇到的病原体。

**尽管感染引起的先天免疫记忆对宿主防御是有益的，但如果在慢性炎症条件下响应内源性抗原而被诱导，它也可能促进组织损伤。**例如，西方饮食诱导髓细胞的表观遗传重编程，并触发适应不良的先天免疫记忆，从而导致先天免疫反应增强，导致动脉粥样硬化。当缺乏LDL受体的小鼠接受西部饮食4周后，促炎血清细胞因子水平升高，但当动物恢复对照饮食4周后又恢复到了基线水平。然而，脾脏和骨髓中的先天免疫细胞仍会产生比对照小鼠更高水平的促炎细胞因子。有趣的是，在接受西方饮食4周的LDL受体和NLRP3双敲除小鼠中未观察到这些现象，表明炎性小体和IL-1 $\beta$ 可能也是代谢性和炎症性疾病中驱动病理性巨噬细胞免疫记忆的关键因素。这些结果提供了一种机制上的解释，使人们更加了解西方饮食如何提高罹患动脉粥样硬化及其他炎症性疾病的风险。

另一项2018年的研究表明先天免疫记忆也可以在小胶质细胞（大脑中长期存在的巨噬细胞）中被诱导，随后对神经病理产生影响。在这项研究中，在小胶质细胞使用LPS药物处理中诱导了表观遗传重编程，这种编程至少持续了6个月。值得注意的是，在阿尔茨海默氏病小鼠模型中，单次注射LPS会在小胶质细胞中诱导免疫记忆加强，并加剧脑 $\beta$ -淀粉样变性，而四次LPS注射会导致免疫记忆耐受和疾病减弱。考虑到肾脏中的巨噬细胞在其一生中不断暴露于各种刺激下，可能会诱发免疫记忆，因此这种重编程和其他年龄相关变化的综合作用也可能调节肾脏疾病的发生和发展。例如，如果先天免疫记忆是非特异性的，则免疫加强可能会变得适应不良，并增加对自身免疫和炎症的敏感性。然而仍需要进一步的研究来详细阐明先天免疫记忆形成的机制，并确定其在各种情况下对宿主是有益还是有害。

## 肾脏衰老

**衰老的肾脏会表现出各种结构性损伤（如纤维化）和功能性损伤（如线粒体功能障碍）。**例如，全球肾小球硬化症不断增加。为了区分年龄相关性肾小球硬化症和肾病引起的肾小球硬化症，已经建立以年龄为基础的肾小球硬化百分比参考值。该参考值进行年龄调整评估的益处，在肾病综合征患者中得到了验证。数据

轴的肾小球硬化和蛋白尿增多。使用依多昔进行干预物是评估的益处让肾小球硬化患者得到了缓解，数据表明与年龄相关的肾小球硬化症（即肾小球硬化症不超过患者年龄的预期值）并未在肾预后恶化。该结果突出了区分健康衰老导致的肾小球硬化和疾病相关肾小球硬化的重要性。

近端肾小管细胞在经受AKI后通过增殖来替代丢失的细胞而进行修复，但肾小管上皮细胞的增殖潜能随着年龄的增长而减弱，进而影响肾脏修复，这一定程度上是因为锌- $\alpha$ 2-糖蛋白的表达增加。自噬作为重要的细胞活动，也受到年龄的影响。在生理和病理条件下，近端肾小管细胞依靠自噬有效去除有缺陷的线粒体和其他细胞器。尽管基础自噬水平会随着年龄的增长而增加，以抵抗年龄依赖性的近端肾小管细胞中细胞器的积累，但当受到自噬主要刺激因素—饥饿的刺激时，自噬通量在年轻细胞中增加了，而不是年老细胞。考虑到自噬在保护肾脏对AKI中起着至关重要的作用，这种年龄依赖性自噬通量的减弱也可能导致老年人中较严重的AKI后果。

与其他器官类似，衰老会导致鼠和人肾脏的慢性炎症，长期的炎症阻碍了损伤后细胞固有的修复，并加剧了器官损伤。这增加了老年人对肾脏损伤的敏感性并降低了肾脏的再生能力（图2b）。然而，尽管其具有临床相关性，但令人惊讶的是有关肾脏炎症基础的分子机制的证据十分有限。在这里，我们讨论了衰老细胞的积累以及第三类淋巴组织形成对肾脏衰老的影响，这两者都是年龄依赖性的。

## 细胞衰老

细胞衰老是一种应激反应，其特征是永久性细胞周期停滞，并伴有衰老相关的分泌表型，后者涉及多种生物活性分子（如IL-6和基质金属蛋白酶）的分泌。在整个衰老以及在许多引起持续性组织损伤的慢性疾病发生过程中，非免疫衰老细胞逐渐积累在各种组织中，包括肾脏。细胞衰老被定义为复制性衰老或过早衰老引起的不可逆转的细胞增殖停滞。

肾脏含有多种细胞类型，它们的维持机制是细胞类型特异的。例如，足细胞是终末分化和非增殖细胞，而近端肾小管细胞则通过自身的更新来维持，表明**肾脏中细胞衰老的潜力也可能是细胞类型特异的**。衰老细胞的遗传和药理清除可以延迟或抑制肾衰老的特征，例如改善肾小球硬化，可能改善肾功能，这表明细胞衰老可能是衰老及其不良后果的驱动力。实际上，选择性清除衰老细胞（也称为senolysis）是一种针对多种年龄相关疾病的有前途的治疗方法，在这些疾病中，具有相似特征：衰老细胞积累并进一步导致疾病发生。目前已经开发了多种衰老细胞清除剂（senolytics）。

**无论何种损伤类型，肾小管上皮细胞的衰老都是肾脏损伤早期的常见事件，随着时间的推移，衰老细胞的数量逐渐增加，并且这些细胞能够以旁分泌的方式诱导邻近细胞的衰老。**2019年的一项研究表明，肾小管上皮细胞中TLRs和IL-1R的下游信号转导起始衰老，这些信号通路的抑制阻止了损伤后衰老的肾小管细胞的积累，表明先天免疫信号与细胞衰老之间的可能存在联系。

但是，与肾脏衰老不同，在叶酸肾毒性模型中，无论在早期还是晚期，通过诱导凋亡选择性地消除衰老细胞，仅能部分减轻肾脏纤维化，并不能减轻肾小管损伤，无论。此外，在发育和生命早期，或在短暂的病理条件下，细胞衰老可能是有益的。例如，衰老细胞可限制急性组织损伤后的纤维化，并有助于伤口愈合。但仍需要进一步的研究来阐明衰老细胞在肾脏中的作用。



**在小鼠和人类中年龄依赖性的第三类淋巴组织的形成具有促进肾内炎症的潜能** (图5)。通过20多个不同的近交系小鼠中验证发现, 2岁大的小鼠可以在肾脏以及其他组织如肝脏中自发地产生第三类淋巴组织, 这表明年龄相关的第三类淋巴组织形成可能是系统性现象。此外, 尽管通常1岁大的小鼠不会自发地在肾脏中形成第三类淋巴组织, 但在一些肾脏损伤的小鼠模型(如缺血-再灌注损伤, 单侧输尿管阻塞和叶酸肾病)中可以检测到这种组织。在所有这些模型中, 肾第三类淋巴组织占据了肾实质的很大空间, 促进肾内炎症, 阻碍了内在组织修复。有趣的是, 在患有各种自身免疫性疾病(如IgA肾病和ANCA血管炎)年轻患者中也检测到肾第三类淋巴组织。此外, 患者的免疫衰老加速了, 表明免疫衰老可能与年龄相关的第三类淋巴组织的发展有关。

**第三类淋巴组织对宿主有益或有害作用可能取决于具体情况。**在自身免疫性疾病中, 靶器官中第三类淋巴组织形成与疾病持续存在和不良的临床预后相关。例如, 生发中心在第三类淋巴组织内发育, 并促进自身抗体的产生。相反, 第三类淋巴组织也在感染部位被诱导, 促进抗病原体免疫, 对宿主起到有益作用。但是, 未能根除病原体会导致自身免疫的进一步发展。在衰老、受伤的肾脏中, 第三类淋巴组织内会产生大量的促炎性细胞因子, 其大小与细胞因子(如TNF和IFN $\gamma$ )的表达密切相关。在局部缺血再灌注模型中, CD4<sup>+</sup>细胞的耗竭阻止了第三类淋巴组织的形成, 减弱了肾脏炎症和纤维化, 表明这些淋巴结构在衰老, 受伤的肾脏中具有有害作用。鉴于第三类淋巴组织在免疫反应中的复杂作用, 在分子水平上更好地了解其特性是临床转化成功的前提。

## 总结与未来展望

免疫衰老是一个复杂的生物学过程, 由多种因素引起, 包括与年龄相关的内在事件, 如胸腺退化和HSCs恶化, 免疫和非免疫衰老细胞的积累, 促炎性免疫记忆诱发等过程。免疫衰老的原因和后果不是独立的, 而是紧密联系在一起。年龄依赖性炎症会削弱免疫系统抵抗病原体(如细菌和病毒)的能力, 感染也会进一步加剧炎症。长时间的炎症还会阻碍损伤后的细胞内在修复, 加剧器官损伤, 这可能是老年人损伤后修复不完全的基础。

患者, 尤其是CKD患者, 会表现出可变的免疫衰老表型, 如CD28<sup>-</sup>T细胞和CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>单核细胞的积累。有趣的是, 即使在成功的肾脏移植后, 血清中促炎细胞因子(如IL-6和TNF)水平降低, 但CD28<sup>-</sup>T细胞和CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>单核细胞的数量并没有达到标准。由长寿命HSCs的表观遗传修饰产生的免疫记忆可能在某些CKD患者免疫衰老加速中起重要作用。事实上, 一项2018年的研究表明, T细胞和B细胞中一些与衰老相关的表型和功能变化主要是由衰老的HSCs诱导的表观遗传变化驱动的, 而与胸腺无关。仍需进一步的研究来阐明CKD引起的免疫衰老加速的机制。

鉴于免疫衰老是广泛存在的, 并且是多种年龄相关疾病发生和发展的危险因素, 因此靶向免疫衰老可能是预防或治疗多种年龄相关疾病的新颖治疗策略。幸运的是, 越来越多的证据表明免疫衰老在药理学上是可以改变的。例如, 在各种与年龄有关的疾病模型中, 清除衰老细胞是有益的。增强保护性免疫是治疗老年人各种疾病的另一种有前途的方法。例如, 抑制mTOR信号(可能进化上保守的衰老调节途径)的作用靶

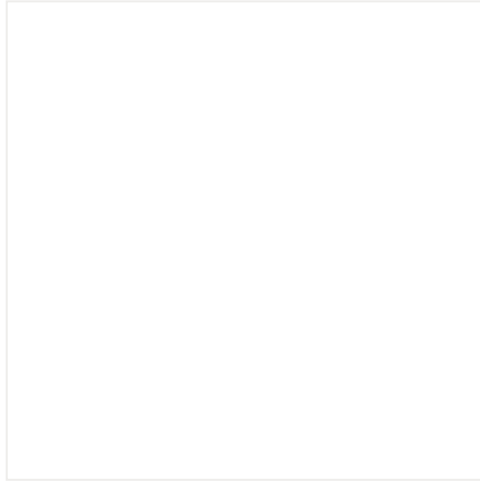
点，可以恢复衰老小鼠HSCs的功能并增强其对流感的免疫反应。最近，mTOR下游的雷帕霉素复合物1的靶向抑制剂可以安全地改善流感疫苗接种反应并降低老年人的感染率。这一效应与多种机制有关，包括PD1<sup>+</sup>耗竭的T细胞数量的减少，IFN刺激基因表达增加。患者似乎能够很好地耐受这些mTOR抑制剂。因此，这些药物对年龄相关疾病的影响可能将成为未来临床研究的重点。

然而，尽管已经取得了一些进展，但我们对免疫衰老的理解仍然十分有限。免疫应答在个体间的差异很大，并且目前已经开始阐明这种现象差异程度及其驱动因素。2016年，一项对接受乙型肝炎病毒疫苗的老年人的研究表明，对该疫苗的反应并不总是与年龄相关——一些较年轻的个体免疫应答迟钝，而一些年龄较大的个体则反应相对较好。该结果凸显了区分生理性衰老和免疫性衰老的重要性。尽管如此至关重要，但反映患者免疫状态的生物标志物仍尚未完全确立。更重要的是，与年龄相关的免疫变化是否真正有促进疾病的发展仍有待确定。此外，尽管在免疫学研究中十分有用，但当前的小鼠模型仍具有明显的局限性。考虑到免疫应答对各种疾病的发生和发展的重要性，结合人类免疫系统特征的替代实验模型对于剖析免疫应答在病理生理中的作用至关重要。

**尽管主要是肾脏病学领域以外的发现为免疫衰老与几种年龄相关疾病之间的因果关系提供了解释，但免疫衰老对肾脏疾病的影响也可能比以前认为的更为广泛和重要。**对免疫衰老的更深入的理解可能有助于鉴定合适的新药靶标以及确定可能需要干预或进行更积极地监测以预防疾病发展的病患，这些进展都将会减轻肾脏疾病日益加重的负担。

来源：老顽童说





[阅读原文](#)

喜欢此内容的人还喜欢

**【CSCB 2021】热烈庆祝中国细胞生物学学会2021年全国学术大会·重庆盛大开幕**

细胞世界