

自然衰老小鼠脂肪组织中免疫细胞的变化及其临床意义

肖飞¹, 伍玉洁², 袁维敏², 许展翔², 孙崇奎², 孙颖^{1,2}

1. 成都中医药大学医学与生命科学学院, 四川 成都 611137; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)老年医学中心, 四川 成都 610072

【摘要】 **目的** 使用单核转录组测序技术测定脂肪组织中免疫细胞亚类在老龄化过程中的变化, 探讨其在免疫衰老和炎症衰老相关疾病中的作用。**方法** 从 2 月龄和 26 月龄(相当于人类年龄 20 岁和 80 岁) C57BL/6J 小鼠获取脂肪组织样本, 提取总 RNA, 构建文库并进行转录组测序。通过筛选差异表达基因并进行 GO 与 KEGG 分析, 分析免疫细胞亚类在老龄脂肪组织中的作用。利用细胞通讯分析(CellChat)分析免疫细胞各亚群之间的细胞互作联系。**结果** 脂肪组织在衰老过程中, 出现促炎性 M1 型巨噬细胞和 CD8 $\gamma\delta$ T 细胞比例的增加, 而抗炎性 M2 型巨噬细胞和 Naive B 细胞比例减少。CD8 $\gamma\delta$ T 细胞和活化的 Naive B cells 的比例和绝对数量变化最为显著, 并且其差异基因数量最多。CellChat 分析得到老龄组免疫细胞间的互作对(253 个)较年轻组(298 个)减少, 免疫细胞间的互作呈现持续慢性低度炎症状态。**结论** 通过单核转录组测序鉴定出老龄过程中脂肪组织中免疫细胞的显著变化, 揭示了脂肪组织中免疫细胞在维持组织稳态和调节局部炎症反应中的作用。这一研究可为解释免疫衰老提供科学依据, 为预防和治疗免疫衰老相关疾病提供了新的思路。

【关键词】 脂肪组织; 免疫细胞; 富集分析; 细胞通讯

【中图分类号】 R339.38 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-6170(2025)05-0059-07

Changes in immune cells in adipose tissue of naturally aged mice and their clinical significance XIAO Fei¹, WU Yu-jie², YUAN Wei-min², XU Zhan-xiang², SUN Chong-kui², SUN Ying^{1,2} 1. College of Medicine and Life Sciences, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China; 2. Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital (Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China), Chengdu 610072, China

【Corresponding author】 SUN Ying

【Abstract】 **Objective** To determine the changes in immune cell subsets in adipose tissue during aging and to explore their role in immune aging and inflammatory aging-related diseases by using single-nucleus transcriptome sequencing technology. **Methods** Adipose tissue samples were obtained from 2 months and 26 months C57BL/6J mice (equivalent to 20 and 80 years old in human age). Total RNA was extracted, libraries were constructed, and transcriptome sequencing was performed. The roles of immune cell subtypes in aged adipose tissue were analyzed by screening differentially expressed genes and conducting GO and KEGG analyses. Cell communication among immune cell subgroups was examined using CellChat analysis. **Results** During the aging process, there was an increase in the proportion of pro-inflammatory M1 macrophages and CD8 $\gamma\delta$ T cells in adipose tissue, while the proportion of anti-inflammatory M2 macrophages and Naive B cells decreased. The changes in the proportion and absolute number of CD8 $\gamma\delta$ T cells and

[34] Pan American Health Organization. Guidelines for the Clinical Diagnosis and Treatment of Dengue, Chikungunya, and Zika [EB/OL]. 2021. <https://www.paho.org/en/documents/guidelines-clinical-diagnosis-and-treatment-dengue-chikungunya-and-zika>.

[35] Ng WH, Amaral K, Javelle E, et al. Chronic chikungunya disease (CCD): clinical insights, immunopathogenesis and therapeutic perspectives [J]. QJM, 2024, 117(7):489-494.

[36] Amaral JK, Bingham CO, Taylor PC, et al. Therapy for Chikungunya Arthritis: A Study of 133 Brazilian Patients [J]. Am J Trop Med Hyg, 2023, 109(3):542-547.

[37] Meier CJ, Nguyen MN, Potter CJ. Making scents of mosquito repellents [J]. Trends Parasitol, 2025, 41(4):280-289.

[38] 刘彩凤, 吉萌萌, 徐杨, 等. 驱蚊中草药专利及文献研究 [J]. 中医学报, 2019, 34(11):2467-2471.

[39] Gérardin P, Barau G, Michault A, et al. Multidisciplinary prospective study of mother-to-child chikungunya virus infections on the island of La Réunion [J]. PLoS Med, 2008, 5(3):e60.

[40] Ramful D, Carbonnier M, Pasquet M, et al. Mother-to-child transmission of Chikungunya virus infection [J]. Pediatr Infect Dis J, 2007, 26(9):811-815.

2007, 26(9):811-815.

[41] Schneider M, Narciso-Abraham M, Hadl S, et al. Safety and immunogenicity of a single-shot live-attenuated chikungunya vaccine: a double-blind, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. Lancet, 2023, 401(10394):2138-2147.

[42] Buerger V, Hadl S, Schneider M, et al. Safety and immunogenicity of a live-attenuated chikungunya virus vaccine in endemic areas of Brazil: interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial in adolescents [J]. Lancet Infect Dis, 2025, 25(1):114-125.

[43] Richardson JS, Anderson DM, Mendy J, et al. Chikungunya virus virus-like particle vaccine safety and immunogenicity in adolescents and adults in the USA: a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2025, 405(10487):1343-1352.

[44] Schrauf S, Tschismarov R, Tauber E, et al. Current Efforts in the Development of Vaccines for the Prevention of Zika and Chikungunya Virus Infections [J]. Front Immunol, 2020, 11:592.

(收稿日期:2025-09-03;修回日期:2025-09-05)

(本文编辑:林 赞)

activated Naive B cells were the most significant, with the largest number of differentially expressed genes. CellChat analysis revealed that the number of interactions among immune cells in the aged group (253 interactions) was reduced compared to the young group (298 interactions), with immune cell interactions exhibiting a chronic and persistent low-grade inflammatory state. **Conclusions** Single-nucleus transcriptome sequencing has identified significant changes in immune cells within adipose tissue during aging. This reveals the roles of immune cells in maintaining tissue homeostasis and regulating local inflammatory responses. This study provides scientific evidence for explaining immune aging and new perspectives for preventing and treating immune aging-related diseases.

【Key words】 Adipose tissue; Immune cells; Enrichment analysis; Cell communication

随着年龄增长,机体会逐渐进入一种系统性慢性炎症状态^[1]。这种慢性炎症状态与动脉粥样硬化性疾病^[2]、代谢性疾病^[3]、阿尔茨海默症^[4]等多种年龄相关疾病的发生密切相关。国内外研究均有提示,随着机体衰老,免疫细胞会发生一系列变化^[5]。骨髓生态^[6]、先天免疫细胞和适应性免疫细胞的衰老是关键因素^[7],它们共同导致了高水平的无菌性炎症和多种炎症因子的释放,这些因子成为炎症性衰老的标志^[8]。

脂肪组织在全身健康和衰老过程中扮演了重要角色^[9,10]。作为最大的能量储存器和内分泌器官,脂肪组织维持着葡萄糖、脂质和能量的稳态,同时也对衰老相关的系统性变化和疾病风险产生深远影响^[11]。研究发现,小鼠的白色脂肪组织会早于其他器官出现老化相关的基因表达变化,提示脂肪组织可能在炎症性衰老中起到驱动作用^[12]。脂肪组织的衰老主要表现在以下几个方面:脂肪组织的重分布、脂肪祖细胞和干细胞功能的减退以及脂肪细胞自身的衰老^[13]。此外,脂肪组织中大量存在的免疫细胞不仅对能量储存具有重要意义,还可能在炎症性衰老的进程中发挥重要作用^[14]。因此,研究脂肪组织中免疫细胞伴随衰老出现的变化,对于揭示全身性炎症反应的机制,进而为免疫衰老相关疾病的预防和治疗提供新策略,具有重要意义。本研究将通过单核转录组测序技术,探讨这些免疫细胞亚类的变化。

1 资料与方法

1.1 一般资料 实验于 2023 年 6 月在四川省人民医院老年疾病研究所完成采样。研究对象为雌性 C57BL/6J 小鼠,共 8 只,其中 2 月龄(2M)4 只、26 月龄(26M)4 只。每只小鼠分别采集腹股沟皮下脂肪和性腺周围内脏脂肪组织样本。小鼠按照标准实验条件饲养,遵循 12 小时的光照/黑暗周期,自由进食和饮水。在采样前,小鼠经过全面健康评估,包括体重、活动水平、食欲、毛发和皮肤状况等

方面。确保小鼠无异常行为或生理迹象,并测量体温、心率、呼吸频率和血压,以保证这些指标在正常范围内。饲养环境也经过严格检查,确保清洁、适宜的温度、湿度和通风条件。从 2 月龄和 26 月龄的雌性 C57BL/6J 小鼠中分离出皮下和内脏脂肪组织,每个年龄组各两个样本。总共收集八个样本用于单核转录组测序。组织样本用预冷的 PBS-EDTA 溶液清洗后,使用 GEXSCOPE[®] 细胞核分离溶液进行细胞核提取,并在 PBSE 中重悬。通过 40 微米滤器过滤并用 DAPI 染色,确保细胞核鉴定为 DAPI 阳性单体。

1.2 单核 RNA 测序 将单核悬液浓度调整为 $(3 \sim 4) \times 10^5$ 核/ml 的 PBS 溶液后加载至微流控芯片,利用 GEXSCOPE[®] 单核 RNA 测序试剂盒 (Singleron Biotechnologies) 按说明书构建 snRNA-seq 文库,于 Illumina HiSeq $\times 10$ 平台行 150 bp 配对末端测序,皮下与内脏脂肪组织采用相同测序方案。实验流程如下:先以 Qubit dsDNA HS Assay Kit 定量双链 DNA,将文库按摩尔浓度平衡至 2 nM 并混合于同一泳道,通过 Hamilton 自动化系统完成样本均匀化处理;随后合并样本并调整 PhiX 浓度至 0.25 nM,涡旋离心后冰上备用;最终经 NovaSeq Xp 工作流程参数配置后启动测序。数据质控标准为 nFeature_{RNA}>500、nCount_{RNA}>1000 且 percent. mt<15%,采用 Celescope 工具将序列比对至 Mus musculus GRCm39 基因组,借助 Harmony 校正批次效应。基于 Seurat 平台进行生物信息学分析,通过 PCA 的 ElbowPlot 确定 30 个主成分维度,以 clustree 优化 0.1 分辨率的 UMAP 降维聚类,结合已知标志基因完成细胞群注释,利用 FindMarkers ($\log_2FC > 1, P < 0.05$) 筛选差异基因,并行 Monocle3 与 Velocity 轨迹分析以解析基因表达动态。

1.3 数据的注释及整合 在单核 RNA 测序分析中,使用 Seurat 包的 runUMAP 函数进行数据降维和可视化。通过主成分分析 (PCA),识别数据中的主要变异性,并选择 30 个主成分,基于 ElbowPlot 的结果来避免过度拟合。使用 clustree 方法以 0.1 的分辨率对数据进行聚类,细致定义不同的细胞群体。

【基金项目】 国家自然科学基金资助项目(编号:82102575);四川省科技计划项目(编号:2021YJ0564)

【通讯作者】 孙颖

这种方法基于基因表达模式对细胞进行分类,识别出不同的细胞群体。在细胞类型注释方面,参考特定于脂肪组织的已发布标记基因,并结合 Seurat 分析结果,更准确地识别不同的细胞类型。整个过程中,监控数据质量和聚类结果,确保结果可靠。

1.4 细胞通讯分析 在使用 Monocle v3 包重建细胞轨迹,基于单分子标签技术(Unique Molecular Identifier, UMI)矩阵和一组可变基因,揭示细胞分化路径。为确保拟时序分析的准确性,使用 CytoTRACE v3.7.1 进行验证,确认分析起点并验证轨迹的真实性。使用 CellChat 软件深入探索细胞间的交流机制。CellChat 具有全面的配体-受体数据库,能系统分析细胞间信号传递。在小鼠脂肪组织的衰老研究中,CellChat 帮助识别不同细胞类型间的通讯信号,并揭示随衰老进程变化的细胞间通讯网络。这有助于理解衰老过程中脂肪组织内免疫细胞的相互作用和影响,揭示衰老背后的免疫细胞分子机制。

2 结果

2.1 脂肪组织中免疫细胞重注释 使用 UMAP 降维分析了 2 月龄和 26 月龄小鼠脂肪组织中的免疫细胞群体(图 1)。包括 CD8 $\gamma\delta$ T 细胞(表达如 Cd2 和 Lef1)、Naive B 细胞(表达如 Ighm 和 Lef1)、M2 型巨噬细胞(表达如 Pparg 和 Cd55)、M1 型巨噬细胞(表达如 Cd55)、Naive CD4 T 细胞(表达如 Lef1 和 Cd2)、增殖中的 T 细胞(表达如 Top2a、Cenpe 和 Cd2)、活化的 B 细胞(表达如 Cd79b 和 Cd9)、LAM(脂肪相关巨噬细胞,表达如 Lyz2 和 Adgre1)和 MME(骨髓源性巨噬细胞,表达如 Il7r 和 Cd55)(图 2)。可以观察到,随着小鼠年龄的增长,各细胞群体的比例发生了显著变化。柱状图进一步量化了不同细胞亚群在 2 月龄和 26 月龄小鼠中的比例变化。结果显示,衰老伴随着促炎性 M1 型巨噬细胞和 CD8 $\gamma\delta$ T 细胞比例的增加,而抗炎性 M2 型巨噬细胞和 Naive B 细胞比例减少。此外,26 月龄小鼠中活化的 B 细胞和 Naive CD4 T 细胞的数量也显著下降。右下角的柱状图展示了不同细胞亚群的绝对数量,确认了以上比例变化的趋势(图 3)。

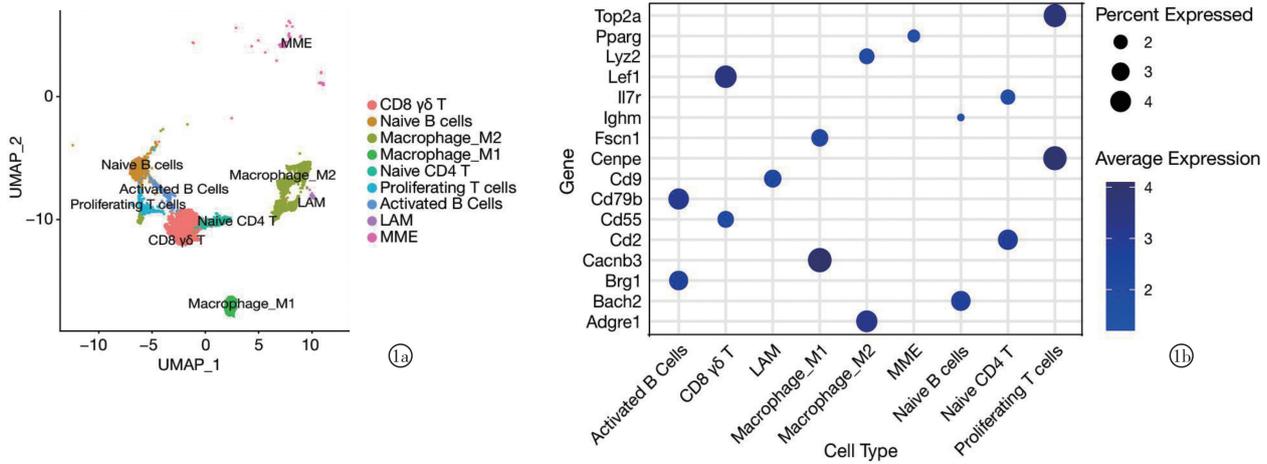


图 1 免疫细胞重注释及其 marker gene 气泡图 a: 免疫细胞重注释图;b: 每个亚类 marker gene 图

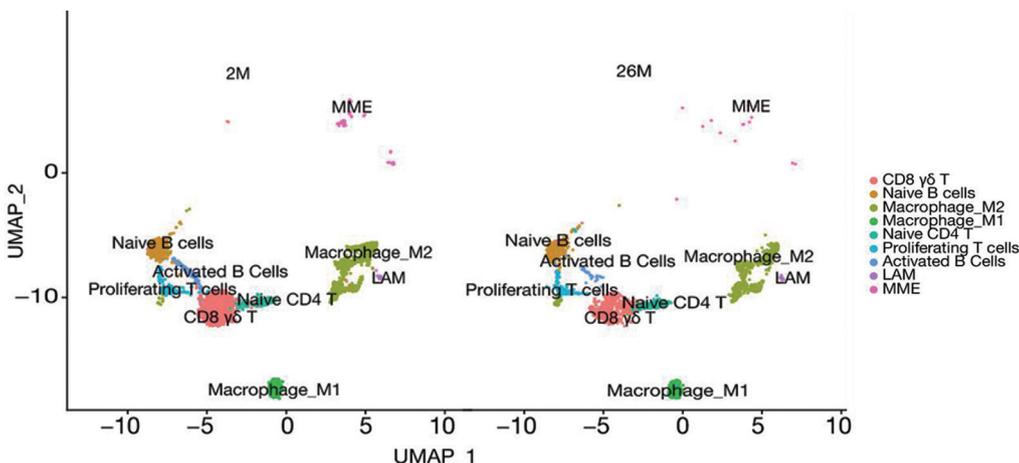


图 2 年轻与老龄小鼠免疫细胞亚类 UMAP 图

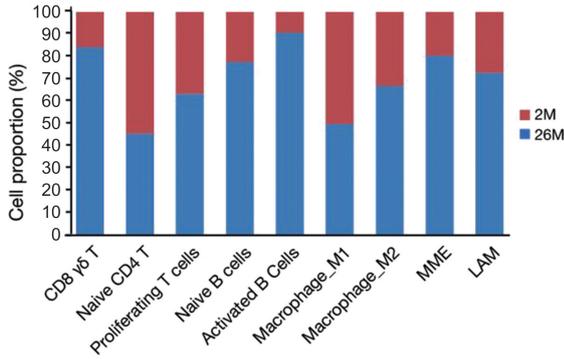


图3 免疫细胞各亚类中年轻和老龄鼠来源的细胞占比图

2.2 免疫细胞差异基因富集分析 对小鼠脂肪组织中的免疫细胞进行了富集分析,结果显示:CD8 $\gamma\delta$ T 细胞和活化的 Naive B 细胞差异基因数量最多。进一步对这些细胞的差异基因进行了上下调富集分析。在 CD8 $\gamma\delta$ T 细胞中,下调的基因通路主要包括白细胞分化、白细胞激活、T 细胞分化、T 细胞激活、白细胞分化的正调控、炎症反应、T 细胞迁移、髓系细胞分化、细胞激活的正调控和 Th17 细

胞分化(图4)。在 Naive B 细胞中,下调的基因通路主要涉及免疫反应的正调控、B 细胞受体信号通路、免疫反应的激活、先天免疫反应的激活、白细胞激活的调控、胞内受体信号通路、细胞表面受体信号通路激活免疫反应、防御反应的正调控、对生物刺激的反应调控和对外部刺激反应的正调控(图5)。

2.3 免疫细胞各亚群之间的细胞互作分析 进一步分析老龄小鼠与年轻小鼠之间的免疫细胞相互作用模式,揭示了衰老对免疫细胞通信网络的影响。通过 CellChat 分析,发现年轻组有 298 个互作对,而老年组有 253 个互作对(图6、图7)。在老龄小鼠中,免疫细胞之间的互作对显示出与年轻小鼠不同的变化,具体来说,老龄小鼠中巨噬细胞 M1 与 Naive CD4 T 细胞之间的相互作用增加,此外,老龄小鼠中巨噬细胞 M2 与 Naive B 细胞之间的相互作用减少,同时,还观察到 Naive CD4 T 细胞与增殖 T 细胞之间的相互作用在老龄小鼠中也减少(图8)。

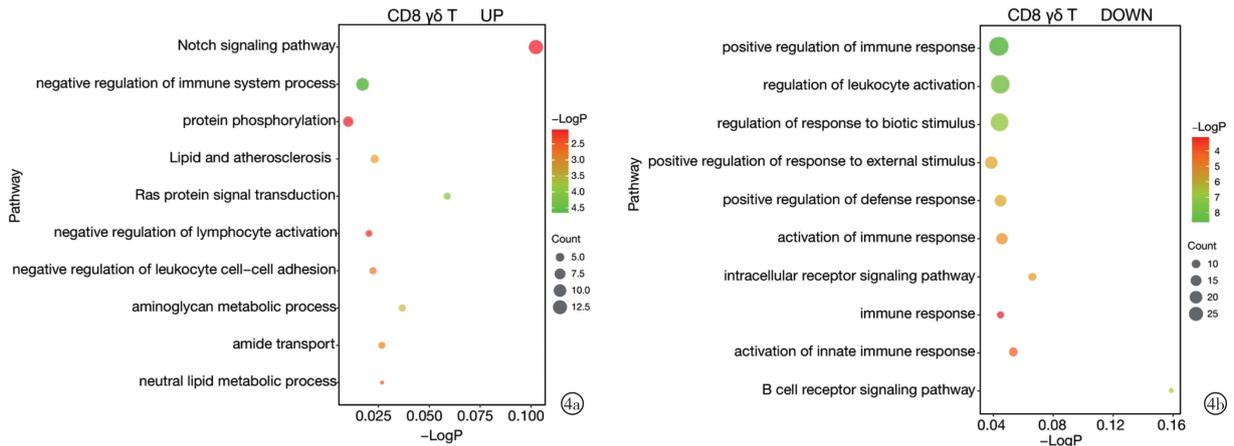


图4 CD8 $\gamma\delta$ T 上下调通路 a:CD8 $\gamma\delta$ T 在老龄小鼠中的上调通路;b:CD8 $\gamma\delta$ T 在老龄小鼠中的下调通路

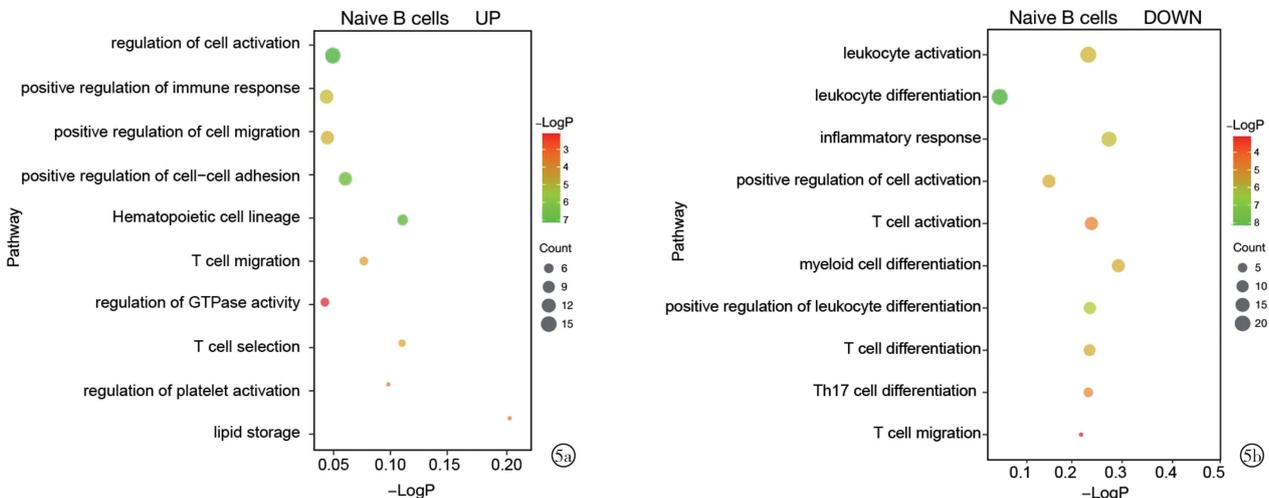


图5 Naive B cells 上下调通路 a:Naive B cells 在老龄小鼠中的上调通路;b:Naive B cells 在老龄小鼠中的下调通路

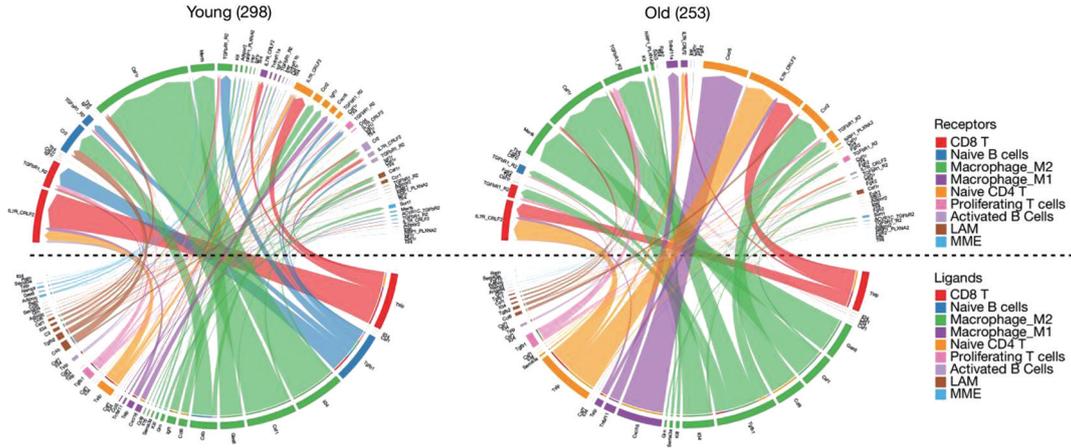


图6 免疫细胞各亚类互作总图

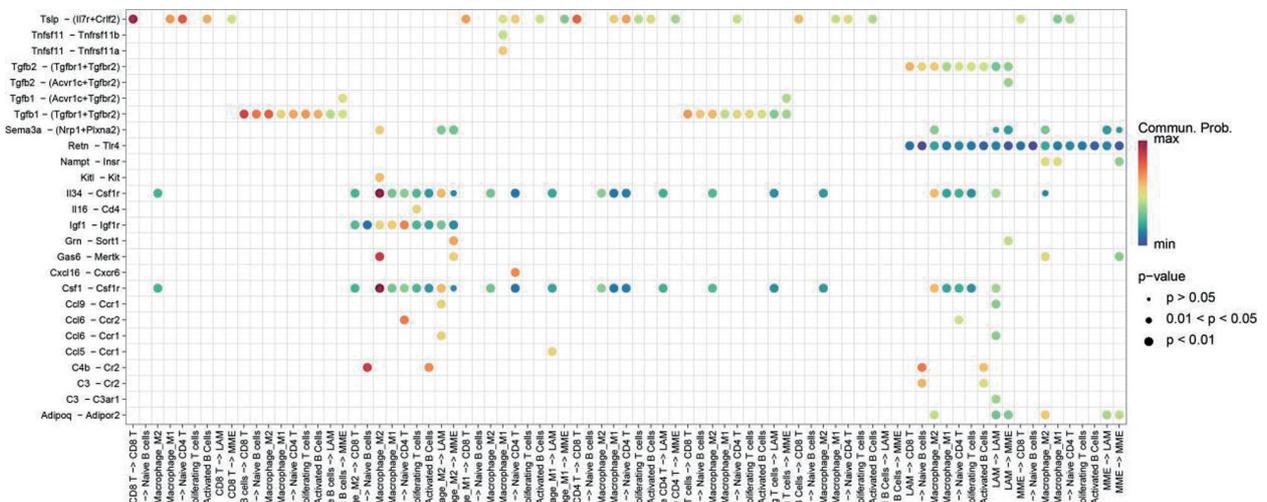


图7 年轻小鼠互作对气泡图

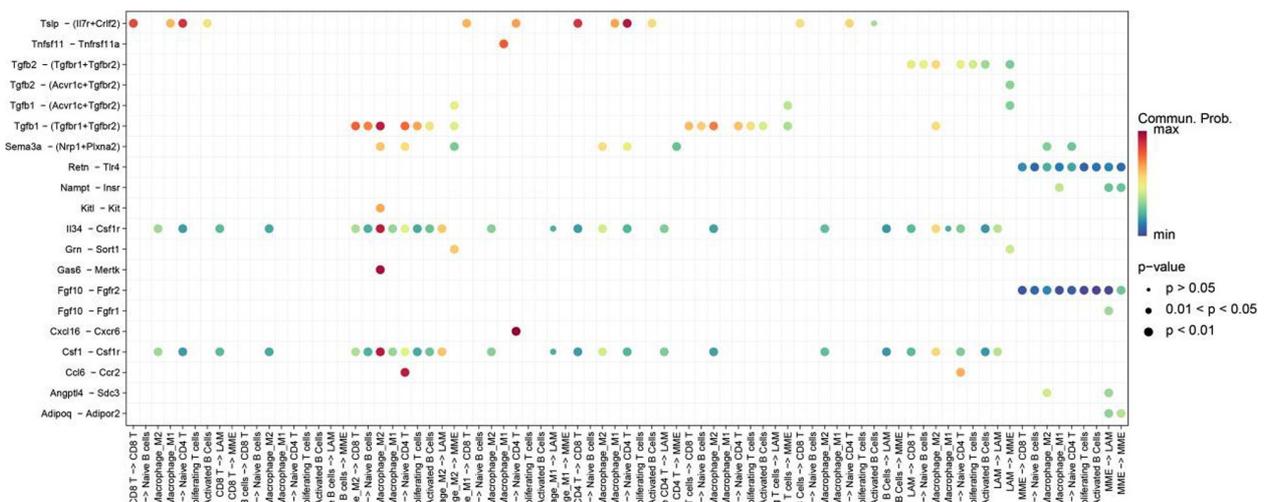


图8 老龄小鼠互作对气泡图

3 讨论

本研究选用雌性 C57BL/6J 小鼠,因雌性对环境因素适应力强、雄性群体间变异性大,且雄性体重与寿命呈负相关^[15]。该选择为研究脂肪组织免疫细胞衰老变化提供稳定模型。

虽然脂肪细胞占据了脂肪组织的大部分体积,但脂肪组织的细胞构成远不止如此,还包括大量的免疫细胞、血管和淋巴管内皮细胞以及多能间充质干细胞/祖细胞^[16]。随着单细胞转录组学技术的发展,我们得以在单个细胞水平上更深入地了解这些细胞的多样性和功能状态。此前的研究利用单核 RNA 测序技术揭示了小鼠白色脂肪组织中的多种细胞类型,包括脂肪细胞、免疫细胞和前脂肪细胞等^[12]。在此基础上,我们进一步探讨衰老过程中脂肪组织中免疫细胞亚群的变化,旨在从单细胞层面,解释免疫衰老中慢性低度炎症产生的原因,为理解衰老相关疾病的发病机制提供新的证据。

巨噬细胞作为感染的第一反应者,负责识别、吞噬并分解细胞碎片及病原体。已有实验证实多个器官在衰老过程中出现巨噬细胞表型和数量的改变,巨噬细胞功能的退化是免疫衰老的关键因素^[17, 18]。在本研究中,促炎性的 M1 型巨噬细胞在衰老过程中显著增加,而抗炎性的 M2 型巨噬细胞显著减少,提示脂肪组织的促炎能力随衰老增强而抗炎能力逐渐减弱。已有研究提示, M1 型巨噬细胞在脂肪组织中大量累积,与体重增加、全身炎症和肥胖引起的胰岛素抵抗正相关^[19]。本研究提示,增龄引起的 M1/M2 极化失衡,是炎性衰老的机制之一。抑制巨噬细胞向 M1 极化,有助于改善衰老小鼠的慢性炎症状态,有助于衰老机体的肥胖控制、改善胰岛素抵抗、延缓动脉粥样硬化性疾病的发生^[20]。

Naive CD4 T 细胞,是所有效应 T 亚群的前体,其比例降低被认为是老年人免疫衰老的重要特征^[21]。Naive CD4 T 细胞作为免疫应答的启动者,通过识别外来抗原并在共刺激分子存在下激活,分化为不同效应 T 细胞亚群,在免疫应答早期、调节 T 细胞分化和维持免疫稳态中发挥关键作用^[22]。T 细胞来源于骨髓,在胸腺中发育成熟,迁徙至脂肪等外周组织。随着年龄增长,胸腺逐渐萎缩,衰老机体的 Naive CD4 T 细胞绝对数量减少,外周 T 细胞库只能通过成熟 T 细胞分裂新生来维持体内 T 细胞数量稳定^[23]。我们发现,脂肪微环境中的 Naive CD4 T 与整体一致,伴随衰老,数量明显减少,功能随之下降。缺乏 Naive CD4 T 细胞,机体将无法对抗原作出快速反应,这也是老年个体易患感染

性疾病的重要原因。

本研究发现 CD8 $\gamma\delta$ T 细胞虽然在老龄鼠中呈现数量比例上的增加,但富集分析显示 CD8 $\gamma\delta$ T 细胞下调了多种与免疫反应和细胞激活相关的通路。这种功能丧失使得老龄个体更易受到感染和炎症免疫相关疾病的威胁^[24]。CD8 $\gamma\delta$ T 细胞也有一些上调的通路,暗示这些细胞在调控细胞激活、细胞粘附和免疫反应方面可能承担新的角色。这一现象可能反映了机体通过替代机制弥补免疫功能不足的尝试,或是细胞适应新的生理环境的代偿性变化^[25]。

B 细胞活化过程是通过 B 细胞受体识别抗原,并增殖和分化为能产生抗体及炎症因子的浆细胞,或形成提供长期免疫记忆的记忆细胞^[26]。Strindhall 等^[27]提出,活化 B 细胞的减少是机体衰老的典型特征之一。本研究发现,随着衰老,Naive B 细胞显著减少,并下调了与免疫系统激活和应答相关的通路。Naive B 细胞和 Naive T 细胞均减少,个体的初始免疫反应能力非常弱,因此老年患者对病原体感染可能反应不典型、临床症状不明显,但病情可能急剧恶化、迅速加重。Philip 等^[28]通过对老年患者社区获得性肺炎的研究表明,与肥胖和老龄化相伴的免疫功能减退,老年患者呈高病发率、高发病率、高死亡率的特点。

在老龄小鼠中,CD8 T 细胞与巨噬细胞 M1 和 Naive CD4 T 细胞的相互作用显著增加,这表明这些细胞在衰老过程中之间的通信变得更加频繁和强烈^[29]。然而,CD8 T 细胞与 Naive B 细胞的相互作用则显著减少,暗示着这些 B 细胞在老龄小鼠中的功能可能有所衰退^[30]。这一变化表明,随着年龄的增长,促炎性细胞的通讯活动更为活跃,而抗炎性细胞的通讯则逐渐减弱。此外, M2 型巨噬细胞与 Naive B 细胞之间的相互作用也显著减少,进一步支持了抗炎性反应减弱的观点。这些发现与衰老相关的脂肪组织炎症的增加相吻合。随着衰老的进展,免疫系统的功能和结构发生变化,促炎性细胞的比例增加,抗炎性细胞的比例减少,导致免疫系统整体活性下降,细胞间的协作性减弱。

免疫细胞的功能转变可能不仅影响到局部的脂肪组织微环境,还可能对整个机体的代谢健康产生重要影响^[31]。针对脂肪组织中的免疫细胞, Ren 等^[32]将老年小鼠的内脏脂肪移植到幼鼠的颈动脉中,可增加移植部位附近颈动脉以及远端血管床的动脉粥样硬化斑块大小。移植前清除内脏脂肪中的巨噬细胞可大大减轻这些影响。

综上,本研究呈现的脂肪组织中免疫细胞的增

龄性改变,对解释免疫衰老以及衰老机体对疾病的易损性增加,提供了单细胞层面的证据,也可以为预防和治疗免疫衰老相关疾病提供新的思路。

【参考文献】

- [1] Sayed N. An inflammatory aging clock (iAge) based on deep learning tracks multimorbidity, immunosenescence, frailty and cardiovascular aging[J]. *Nature Aging*, 2021, 1(7):598-615.
- [2] Liberale L, Badimón L, Montecucco F, et al. Inflammation, Aging, and Cardiovascular Disease: JACC Review Topic of the Week[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2022, 798: 837-847.
- [3] Rohm TV, Meier DT, Olefsky JM, et al. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders[J]. *Immunity*, 2022, 55(1):31-55.
- [4] Andronico-Cioara FL, Ardelean AI, Nistor-Cseppento CD, et al. Molecular Mechanisms of Neuroinflammation in Aging and Alzheimer's Disease Progression[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(3):1869.
- [5] Bleve A, Motta F, Durante B, et al. Immunosenescence, Inflammation, and Frailty: Role of Myeloid Cells in Age-Related Diseases[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2023, 64(2):123-144.
- [6] Agrawal A, Weinberger B. Editorial: The Impact of Immunosenescence and Senescence of Immune Cells on Responses to Infection and Vaccination[J]. *Frontiers in Aging*, 2022, 3:882494.
- [7] Teissier T, Boulanger E, Cox LS. Interconnections between Inflammation and Immunosenescence during Ageing[J]. *Cells*, 2022, 11(3):509.
- [8] Liu Z, Liang Q, Ren YuqingGuo, et al. Immunosenescence: molecular mechanisms and diseases[J]. *signal transduction and targeted therapy*, 2023, 8(1):200.
- [9] De Luca M, Mandala M, Rose G, Towards an understanding of the mechanoreciprocity process in adipocytes and its perturbation with aging[J]. *Mech Ageing Dev*, 2021, 197:111522.
- [10] Martyniak K, Masternak MM. Changes in adipose tissue cellular composition during obesity and aging as a cause of metabolic dysregulation[J]. *Exp Gerontol*, 2017, 94:59-63.
- [11] Ou MY, Zhang H, Tan PC, et al. Adipose tissue aging: mechanisms and therapeutic implications[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(4):300.
- [12] Nguyen TT, Corvera S. Adipose tissue as a linchpin of organismal ageing[J]. *Nat Metab*, 2024, 6(5):793-807.
- [13] Conte M, Martucci M, Sandri M, et al. The Dual Role of the Perivascular "Fattish" Tissue Remodeling With Age[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2019, 10:114.
- [14] Trim WV, Lynch L. Immune and non-immune functions of adipose tissue leukocytes[J]. *Nat Rev Immunol*, 2022, 22(6):371-386.
- [15] Cheng CJ, Gelfond JAL, Strong R, et al. Genetically heterogeneous mice exhibit a female survival advantage that is age- and site-specific: Results from a large multi-site study[J]. *Aging Cell*, 2019, 18(3):e12905.
- [16] Wu Y, Sun Y, Chen L, et al. Dynamics of single-nuclei transcriptomic profiling of adipose tissue from diverse anatomical locations during mouse aging process[J]. *Scientific reports*, 2024, 14(1):16093.
- [17] Zhou Z, Yao J, Wu D, et al. Type 2 cytokine signaling in macrophages protects from cellular senescence and organismal aging[J]. *Immunity*, 2024, 57(3):513-527.
- [18] Blacher E, Tsai C, Litichevskiy L, et al. Aging disrupts circadian gene regulation and function in macrophages[J]. *Nature immunology*, 2022, 23(2):229-236.
- [19] Duan H, Jing L, Xiang J, et al. CD146 Associates with Gp130 to Control a Macrophage Pro-inflammatory Program That Regulates the Metabolic Response to Obesity[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(13):e2103719.
- [20] Li X, Ren Y, Chang K, et al. Adipose tissue macrophages as potential targets for obesity and metabolic diseases[J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1153915.
- [21] Ventura MT, Casciaro M, Gangemi S, et al. Immunosenescence in aging: between immune cells depletion and cytokines up-regulation s[J]. *Clin Mol Allergy*, 2017, 15:21.
- [22] Gressier E, Schulte-Schrepping J, Petrov L, et al. CD4(+) T cell calibration of antigen-presenting cells optimizes antiviral CD8(+) T cell immunity[J]. *Nature immunology*, 2023, 24(6):979-990.
- [23] Martinez-Jimenez CP, Eling N, Chen HC, et al. Aging increases cell-to-cell transcriptional variability upon immune stimulation[J]. *Science*, 2017, 355(6332):1433-1436.
- [24] Xu L, Chen F, Fan W, et al. The role of $\gamma\delta$ T lymphocytes in atherosclerosis s[J]. *Front Immunol*, 2024, 15:1369202.
- [25] 侯传东,李泓毅,张昊军,等.基于转录组学探究T细胞衰老的分子机制[J].*解放军医学院学报*,2024,45(6):689-696.
- [26] 刘逸南,刘奕清,杨静,等.基于生物信息学筛选研究衰老小鼠免疫B细胞的基因差异[J].*中国老年学杂志*,2023,43(20):5033-5038.
- [27] Strindhall J, Nilsson BO, Löfgren S, et al. No Immune Risk Profile among individuals who reach 100 years of age: findings from the Swedish NONA immune longitudinal study[J]. *Exp Gerontol*, 2007, 42(8):753-761.
- [28] Chong CP, Street PR. Pneumonia in the elderly: a review of the epidemiology, pathogenesis, microbiology, and clinical features[J]. *Southern medical journal*, 2008, 101(11):1141-1145.
- [29] Yang Q, Qi F, Ye T, et al. The interaction of macrophages and CD8 T cells in bronchoalveolar lavage fluid is associated with latent tuberculosis infection[J]. *Emerging microbes & infections*, 2023, 12(2):2239940.
- [30] Huang YH, Tsai K, Tan SY, et al. 2B4-SAP signaling is required for the priming of naive CD8(+) T cells by antigen-expressing B cells and B lymphoma cells[J]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(2):e1267094.
- [31] Zhang H, Jadhav RR, Cao W, et al. Aging-associated HELIOS deficiency in naive CD4(+) T cells alters chromatin remodeling and promotes effector cell responses[J]. *Nature Immunology*, 2023, 24(1):96-109.
- [32] Ren L, Wang L, You T, et al. Perivascular adipose tissue modulates carotid plaque formation induced by disturbed flow in mice[J]. *Journal of vascular surgery*, 2019, 70(3):927-936.

(收稿日期:2024-10-29;修回日期:2025-03-01)

(本文编辑:林 贇)