



解码人类外周免疫细胞全生命周期动态变化

吴若晨^{1,2}, 刘光慧^{1,2,3*}, 马帅^{1,2,3*}

1. 中国科学院动物研究所, 器官再生与智造全国重点实验室, 北京 100101

2. 中国科学院大学, 北京 101408

3. 北京干细胞与再生医学研究院, 北京 100101

* 联系人, E-mail: ghliu@ioz.ac.cn; mashuai@ioz.ac.cn

收稿日期: 2025-03-05; 接受日期: 2025-03-27; 网络版发表日期: 2025-05-07

免疫系统在人类整个生命周期中起到防御病原体侵染, 识别并清除体内非己成分, 维持内环境稳态的作用, 并且在发育、成熟、衰老阶段呈现出不同的特点, 其组成成分遍布机体, 是体内健康状态的感知器。因此, 深入理解免疫系统在生命周期中的动态变化, 解析其衰老特征并评估其衰老状态, 对于干预机体衰老具有重要意义^[1]。

尽管现有研究揭示了免疫系统在衰老过程中的部分变化, 但仍存在覆盖年龄段不全、缺乏精确评估免疫衰老预测模型等问题。近日, 在*Nature Immunology*上发表的封面文章基于全生命周期人外周血免疫细胞的研究, 揭示了从出生到衰老的人体外周免疫细胞的分子水平动态变化, 并开发了免疫年龄预测模型, 为免疫失调临床诊断及免疫衰老评估提供了依据^[2]。

Wang等人^[2]收集并分析了跨越0~90岁以上, 13个年龄组的健康志愿者外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)单细胞及多组学数据, 通过单细胞RNA(scRNA-seq)结合T细胞和B细胞受体测序(scTCR/BCR-seq)、高通量质谱流式细胞技术(CyTOF), bulk RNA测序以及流式细胞验证实验, 全面剖析了外周免疫细胞在不同生命阶段的组成、功能及细胞间相互作用。研究发现, 淋系细胞亚群最易受增龄影响, 其随衰老上调表达的基因主要富集于促炎相关

通路, 而表达下调的基因倾向于富集在端粒维持通路。免疫过程涉及各种免疫细胞类型之间的相互作用, 以协调它们在免疫应答期间的动态变化。在发育、成熟和衰老的不同阶段, 细胞-细胞互作展现出独特的年龄阶段变化模式, 而免疫检查点相关的互作对在年龄相关的细胞-细胞相互作用变化过程中具有更加核心的作用。并且, 免疫检查点在整个人类生命周期中的变化主要发生在T细胞中, 提示了免疫检查点与T细胞在人类外周免疫系统发育和衰老中的关键作用。进一步地, 该研究分析了全生命周期T细胞克隆扩增状态变化, 发现T细胞克隆扩增在发育阶段和生命晚期出现两个高峰, 分别与细胞毒性和慢性炎症相关, 体现了人类免疫系统对发育和衰老的适应。衰老的免疫系统的特征之一是幼稚T细胞的减少, 然而作者发现, 幼稚CD4⁺和CD8⁺ T细胞的衰老模式并不相同, 反映在细胞减少速率、转录模式及免疫组库动态变化上。有趣的是, 研究人员发现响应多种细菌、病毒感染的黏膜相关恒定T(mucosal-associated invariant T, MAIT)细胞在青春期逐渐增加, 并在18岁达到峰值, 功能实验显示, 青春期个体MAIT细胞具有更强的抗菌活性。此外, 作者还发现了一种新的细胞毒性B细胞在生命早期富集。以上这两种细胞的变化模式可能解释了生命前期具有更强的病原体抵抗能力的原因。最后, 作者利用

引用格式: 吴若晨, 刘光慧, 马帅. 解码人类外周免疫细胞全生命周期动态变化. 中国科学: 生命科学, 2025, 55: 1516–1518

Wu R C, Liu G H, Ma S. Decoding the dynamic changes of human peripheral immune cells across the life cycle (in Chinese). *Sci Sin Vitae*, 2025, 55: 1516–1518, doi: [10.1360/SSV-2025-0060](https://doi.org/10.1360/SSV-2025-0060)

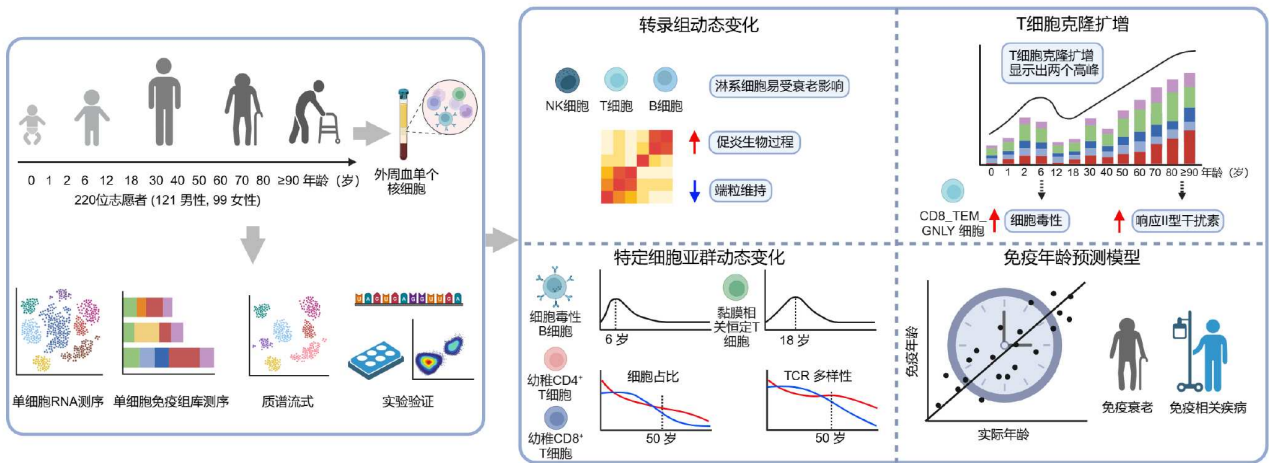


图 1 解析全生命周期人外周免疫细胞动态变化及免疫年龄预测模型的建立

Figure 1 Dynamic changes of human peripheral immune cells throughout the life cycle and the establishment of an immune age prediction model

整个生命周期的单细胞数据, 开发了一种基于人工智能的免疫年龄预测模型(siAge)。该模型能够评估健康个体的免疫状态, 并识别免疫功能紊乱的人群。通过与时序年龄的对比, siAge模型在健康个体中表现出与时序年龄的高度相关性, 但在免疫功能紊乱的个体中相关性减弱。这一结果提示了免疫功能紊乱个体可能具有更强的个体异质性, 并且发生了更多的非年龄依赖的细胞和分子改变。另一方面, 这种相关性的丢失也显示出siAge在识别免疫功能异常方面的潜力, 后续可能为免疫疾病的临床诊断提供依据(图1)。

本研究解析了迄今为止年龄段覆盖最广的从出生到衰老的全生命周期人类外周免疫细胞单细胞及多组学数据, 完善了外周免疫细胞组成、功能等方面的增龄变化细节, 为理解免疫系统的发育、成熟、衰老提

供了数据依据。研究人员建立的人类免疫时钟“siAge”为评估个体免疫系统在不同年龄段的变化或识别机体免疫功能紊乱状态提供了参考。

通过感知外界环境变化, 外周免疫系统不仅反映了机体感染等病理状态, 更是衰老的灵敏感知器, 是评估生物学年龄的重要维度^[3,4]。评估人体衰老水平是理解衰老与干预衰老之间的桥梁, 与以往的研究相比, siAge在解析人类外周免疫系统完整生命周期变化和细胞异质性方面提供了更深入的见解^[5,6]。随着多种器官衰老标志物和专家共识的提出以及数据的积累, 未来借助机器学习算法及大语言模型整合多层级基因组学数据, 构建复合衰老时钟以系统评估人体衰老状态, 将成为衰老研究的重要组成部分, 也将为后续精准干预衰老进程及推出健康衰老的中国方案提供支撑^[6-10]。

参考文献

- 1 Yousefzadeh M J, Flores R R, Zhu Y, et al. An aged immune system drives senescence and ageing of solid organs. *Nature*, 2021, 594: 100–105
- 2 Wang Y, Li R, Tong R, et al. Integrating single-cell RNA and T cell/B cell receptor sequencing with mass cytometry reveals dynamic trajectories of human peripheral immune cells from birth to old age. *Nat Immunol*, 2025, 26: 308–322
- 3 Cai Y, Song W, Li J, et al. The landscape of aging. *Sci China Life Sci*, 2022, 65: 2354–2454
- 4 Bao H, Cao J, Chen M, et al. Biomarkers of aging. *Sci China Life Sci*, 2023, 66: 893–1066
- 5 Sayed N, Huang Y, Nguyen K, et al. An inflammatory aging clock (iAge) based on deep learning tracks multimorbidity, immunosenescence, frailty and cardiovascular aging. *Nat Aging*, 2021, 1: 598–615
- 6 Li J, Xiong M, Fu X H, et al. Determining a multimodal aging clock in a cohort of Chinese women. *Med*, 2023, 4: 825–848.e13
- 7 Jiang M, Zheng Z, Wang X, et al. A biomarker framework for liver aging: the Aging Biomarker Consortium consensus statement. *Life Med*, 2024, 3: Inae004

- 8 Suo J, Gan Y, Xie Y, et al. A framework of biomarkers for skeletal aging: a consensus statement by the Aging Biomarker Consortium. [Life Med](#), 2023, 2: lnad045
- 9 Zhang W, Che Y, Tang X, et al. A biomarker framework for cardiac aging: the Aging Biomarker Consortium consensus statement. [Life Med](#), 2023, 2: lnad035
- 10 Zheng Z, Li J, Liu T, et al. DNA methylation clocks for estimating biological age in Chinese cohorts. [Protein Cell](#), 2024, 15: 575–593

Decoding the dynamic changes of human peripheral immune cells across the life cycle

WU RuoChen^{1,2}, LIU Guang-Hui^{1,2,3*} & MA Shuai^{1,2,3*}

¹ State Key Laboratory of Organ Regeneration and Reconstruction, Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China

² University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 101408, China

³ Beijing Institute for Stem Cell and Regenerative Medicine, Beijing 100101, China

* Correspondence authors, E-mail: ghliu@ioz.ac.cn; mashuai@ioz.ac.cn

doi: 10.1360/SSV-2025-0060