



**专家简介:**张存泰,主任医师,二级教授,博士研究生导师;华中科技大学同济医学院附属同济医院老年医学科主任、老年医学研究所所长、老年病教研室主任,血管衰老教育部重点实验室主任;中华医学会老年医学分会候任主任委员,中国医师协会老年病科医师分会副会长,中国老年保健协会常务理事,国家卫生健康标准委员会老年健康标准专业委员会副主任委员,科技部重点研发计划首席专家,湖北省医学会常务理事、老年医学分会主任委员,湖北省老年保健协会会长;《中华老年医学杂志》副总编辑,《中华老年病研究电子杂志》副总编辑;2019 年获得“湖北省第二届医学领军人才”称号,2015 年获得“国家卫生计生突出贡献中青年专家”称号;荣获第三届“国之名医·卓越建树”荣誉称号;国家科技进步奖、国家自然科学基金项目评审专家;在国内外学术期刊发表学术论文 300 余篇(其中发表在 SCI 收录期刊的论文有 100 余篇);主持“十三五”国家重点研发计划课题 1 项,国家自然科学基金项目 6 项,省部级基金项目十余项;荣获省部级科技成果奖 2 项。Email:ctzhang0425@163.com

## 免疫衰老和老年营养

徐婷<sup>1,2</sup>,张存泰<sup>1,2</sup>

1. 华中科技大学同济医学院附属同济医院老年医学科,武汉 430030;2. 血管衰老教育部重点实验室

**[摘要]** 免疫系统在衰老过程中发生一系列显著的改变,称为“免疫衰老”,其在老年人的大多数慢性疾病中起着关键的作用。在老年人中,除了免疫系统随年龄增长而发生的内在变化外,老年人更容易出现营养不良,从而进一步影响本已受损的免疫功能。因此,在老年人中重视营养干预,对于促进健康老龄化具有重要的意义。

**[关键词]** 免疫衰老;免疫系统;老年人营养生理学现象;健康老龄化;老年人

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2023.04.002

### Immunosenescence and malnutrition in elderly people

Xu Ting, Zhang Cuntai

Department of Geriatrics, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430030, China; Key Laboratory of Vascular Aging, Ministry of Education

Corresponding author: Zhang Cuntai, Email: ctzhang0425@163.com

**[Abstract]** The immune system undergoes a series of remarkable changes during aging that collectively called "immunosenescence", which plays important roles in most chronic diseases in the elderly. In addition to intrinsic changes in the immune system during aging, aged people are more likely to suffer from malnutrition, which can further compromise already compromised immune function. Therefore, a focus on nutritional interventions among the elderly is very important to promote healthy aging.

**[Keywords]** Immunosenescence; Immune system; Elder nutritional physiological phenomena; Healthy aging; Aged

**基金项目:**国家重点研发计划主动健康和老龄化科技应对重点专项(2020YEC2008000);湖北省重点研发计划项目(2022BCA001)

**作者简介:**徐婷,住院医师,Email:xtingslt@163.com

**通信作者:**张存泰,主任医师,教授,博士研究生导师,Email:ctzhang0425@163.com

据第七次全国人口普查数据显示,2020 年我国 60 周岁及以上人口超 2.6 亿,65 岁及以上老年人占总人口比例已经达到 13.5%,预计 2030 年,我国人口将达到 14.6 亿,而 65 岁以上人口将占总人口的 16%<sup>[1]</sup>。我国在未来将面临人口增长和老龄化的问题。免疫系统随着衰老而逐渐衰退,即免疫衰老(immunosenescence),其在许多与年龄相关的疾病中发挥着重要作用,特别是神经退行性疾病、肿瘤、心血管疾病、自身免疫性疾病和新型冠状病毒感染<sup>[2]</sup>。免疫系统的变化不是永久性的,其可受营养干预的影响<sup>[3]</sup>。重视免疫衰老,尤其是营养对免疫衰老的影响对于预防和治疗疾病、增加老年人群的健康寿命具有重要意义。

## 1 老年人健康问题的主要根源之一是免疫衰老

衰老是一种普遍的生物现象,影响人体几乎所有细胞和器官系统,导致渐进性的功能损害和内稳态失衡<sup>[4]</sup>。免疫系统是衰老过程中最容易失调的系统之一,它会改变人体整个生理过程,从而对机体的健康产生重大影响<sup>[5]</sup>。免疫系统的主要作用包括:宿主对病原体的防御,体内平衡的维护,死亡细胞的清除和愈合过程的调节<sup>[4]</sup>。这些活动由特化细胞执行,可以激活一般的免疫反应(固有免疫)或建立针对特定抗原的特异性持久防御(获得性免疫)<sup>[4]</sup>。免疫系统的渐进式恶化会影响老年人的这两种系统,增加感染、癌症和炎症性疾病的易感性;同时延缓伤口愈合过程,降低对某些类型疫苗产生抗体反应的能力<sup>[6-7]</sup>。已有研究<sup>[2,6,8-9]</sup>表明免疫衰老与许多年龄相关的疾病发病率增加有关。

## 2 免疫衰老的定义及表现

2.1 免疫衰老的定义 免疫衰老最初是由 Walford 于 1969 年提出,用于描述随着年龄增长,免疫系统触发有效抗体和细胞反应来对抗感染和接种疫苗的能力降低的现象<sup>[10]</sup>。许多研究者修正了免疫衰老的负面含义<sup>[11]</sup>,认为与年龄相关的免疫系统的变化是一种适应和适应不良的混合,与个人的免疫传记(immunobiography)密切相关<sup>[12-13]</sup>,其特征包括:(1)对新抗原的反应能力降低;(2)记忆 T 细胞的积累;(3)被称为“炎症衰老(inflammaging)”的低滴度炎症的持续存在<sup>[13]</sup>。

2.2 免疫衰老的具体表现 由于衰老对获得性免疫的影响比固有免疫更广泛<sup>[14]</sup>,因此本文主要述及衰老在胸腺、T 淋巴细胞亚群、细胞因子中的表现。

2.2.1 免疫器官——胸腺 胸腺是一个中心淋巴

器官,负责产生幼稚 T 细胞,在细胞免疫和体液免疫中发挥重要作用<sup>[2]</sup>。随着年龄增长,由于细胞因子如白细胞介素(IL)-7 的缺失和髓质胸腺上皮细胞(主要的胸腺基质细胞,产生 T 淋巴细胞)的干细胞活性下降,胸腺逐渐退化<sup>[15-16]</sup>。T 淋巴细胞在胸腺皮层和髓质中经历 T 细胞受体(TCR)基因重排、阳性和阴性选择,成为单个阳性幼稚 T 细胞(CD4<sup>+</sup>或 CD8<sup>+</sup>)被输出到外周<sup>[17-18]</sup>。胸腺退化减少了原始 T 细胞和 TCR 库<sup>[19]</sup>。CD8<sup>+</sup> T 细胞(尤其是细胞毒性 CD8<sup>+</sup> T 细胞)往往比 CD4<sup>+</sup> T 细胞损失更严重,这可以通过内稳态和增殖来维持<sup>[20]</sup>。胸腺退化干扰了阴性选择,导致自身反应性 T 细胞的释放,这些 T 细胞在外周被激活,产生低水平的促炎细胞因子,如肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$  和 IL-6,从而导致慢性滴度炎症和自我组织损伤<sup>[21]</sup>。老年人有巨细胞病毒(CMV)感染的高风险,它可以通过减少原始 T 细胞的多样性和恶化细胞因子风暴来加速免疫衰老<sup>[22]</sup>。

2.2.2 免疫细胞——T 淋巴细胞亚群 T 细胞起源于造血干细胞,在胸腺内成熟后,可在抗原刺激下向外周淋巴器官迁移,扩增分化为记忆 T 细胞和效应 T 细胞,对免疫系统功能产生深远影响<sup>[23]</sup>。T 细胞具有识别外来抗原的特异性,根据其免疫应答功能,可分为 Th 细胞、细胞毒性 T(Tc)细胞和 Treg(Regulatory T)细胞等几个亚群<sup>[24]</sup>。T 细胞随着 CD27 和 CD28 共刺激分子的丧失、IL-2 减少、促炎细胞因子的产生增加而衰老<sup>[25]</sup>,出现 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> T 细胞比值倒置和 CD8<sup>+</sup> CD28<sup>-</sup> T 细胞数量增加为特征的免疫风险谱(IRP)<sup>[26]</sup>。衰老 T 细胞通过接触其他免疫细胞、分泌促炎细胞因子或直接作用于靶组织,激活炎症过程,最终导致组织损伤,参与衰老的发病机制<sup>[27]</sup>。对来自同济医院老年医学科 2015—2017 年的 60 例肌少症住院患者的淋巴细胞亚群及其骨骼肌质量进行分析,得到 CD4<sup>+</sup> CD28<sup>-</sup> T 淋巴细胞是低骨骼肌质量的独立危险因素,这提示 CD4<sup>+</sup> CD28<sup>-</sup> T 淋巴细胞可能对肌少症的发生发展起到一定的促进作用<sup>[28]</sup>。

2.2.2.1 Th 细胞 Th 细胞表达 CD4 表面标志物,通过分泌细胞因子或辅助其他淋巴细胞来协调免疫系统的活动<sup>[2]</sup>。Th 细胞被细分为 Th1、Th2、Th9、Th17、Th22 和滤泡辅助 T 细胞(Tfh)<sup>[2]</sup>。单细胞 RNA 测序发现,衰老促进 T 细胞从幼稚亚型向效应亚型转变,其中以 Th1 和 Th17 细胞亚型为主。这些亚群与 IL-6、IL-27 和干扰素(IFN)- $\gamma$  高度相关,后

者促进慢性炎症并部分降低免疫力<sup>[29]</sup>。

CD40L 在 Tfh 细胞中高度表达,与 B 细胞上的 CD40 相互作用,这对 B 细胞免疫应答至关重要<sup>[30]</sup>。Tfh 细胞在老年人中表达 CD40L 减少,这降低了对 B 细胞的辅助,并导致免疫后抗体滴度降低<sup>[31]</sup>。

2.2.2.2 细胞毒性 T 细胞 Tc 细胞(也称为杀伤 T 细胞)表达 CD8 表面标记,通过分泌颗粒酶和穿孔素等细胞毒性物质在免疫防御有害病原体中起着至关重要的作用<sup>[32]</sup>。随着年龄的增长,Tc 细胞增殖受到损害,幼稚细胞标志物(CD45RA 和 CD27)、淋巴细胞黏附分子 SELP(CD62L)和淋巴组织归巢趋化因子受体(CCR7)减少,而记忆细胞标志物 CD45RO 和衰老标志物 CD57 的表达增加<sup>[33]</sup>。Tc 细胞的细胞毒性随着年龄的增长而降低,这降低了对病毒的杀伤作用,增加了老年人的疾病风险<sup>[34]</sup>。

2.2.2.3 Treg 细胞 Treg 细胞表达抑制性受体,如程序性死亡 1(PD-1)和细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(CTLA-4),通过负性调节免疫反应和分泌免疫抑制细胞因子如转化生长因子(TGF)- $\beta$  和 IL-10 来维持免疫平衡和限制免疫病理<sup>[35]</sup>。老年人尽管胸腺退化,但 Treg 细胞的数量和比例增加,其克隆多样性降低<sup>[36-37]</sup>。Treg 和 Th17 细胞是免疫稳态的关键调节因子。在衰老过程中,由抗原或细胞因子驱动的 Th17/Treg 失衡可能导致免疫反应异常和各种疾病的发生<sup>[38]</sup>。

2.2.3 细胞因子—全身性慢性低滴度炎症 2000 年,“炎性衰老(inflammaging)”这一术语被提出用于描述生物体衰老过程中应对各种压力源的能力全面降低以及伴随的促炎状态进行性增加的现象<sup>[39]</sup>,如细胞因子 IL-6、IL-1、TNF- $\alpha$  水平增加<sup>[40]</sup>。这是一种发生在没有感染情况下的炎症过程,其特点是低滴度、慢性、全身性<sup>[41]</sup>。与年龄相关的肠道菌群失调是衰老过程中促炎刺激的重要来源<sup>[42]</sup>。

### 3 营养与免疫衰老

免疫系统的变化具有可塑性<sup>[43]</sup>,现有的数据表明营养、免疫功能和炎症状态之间存在相互作用<sup>[44]</sup>。营养可能是免疫衰老速率,尤其是炎性衰老速率的调节器<sup>[26,45]</sup>。炎症调节在延长老年人寿命和提高生活质量方面发挥着关键性作用,其中最具有前途的研究领域之一是肠道微生物—年龄相互作用;另一方面是饮食,包括健康的饮食成分和饮食模式<sup>[46]</sup>。因此,营养作为免疫健康中的一个可变因素,对于促进健康老龄化具有十分重要的意义。

3.1 营养素和免疫衰老 人类的饮食成分包括动物和植物产品;它们被分为宏量营养素(蛋白质、碳水化合物、脂肪酸)、微量营养素(维生素、矿物质、植物化学物质、抗氧化剂、益生菌)和膳食纤维<sup>[47]</sup>。正常的营养状况对最佳免疫功能至关重要<sup>[48]</sup>,然而由于老年人经常发生营养吸收受损,具有咀嚼或吞咽问题以及食欲不振<sup>[46]</sup>,导致营养状况不佳,从而进一步影响随年龄增长本已受损的免疫功能<sup>[48]</sup>。一项针对住院老年人的横断面调查提示,在有营养风险的老年住院患者中,外周血 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T 细胞比值升高,且其是营养风险发生的危险因素<sup>[49]</sup>。

蛋白质是免疫系统中重要的宏量营养素,因为氨基酸是合成免疫蛋白(包括细胞因子和介导免疫反应的抗体)所必需的<sup>[50]</sup>。一项对 60 例食管癌术后的老年患者的随机对照试验提示,补充蛋白质组患者的 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>T 细胞计数、免疫球蛋白(Ig)A、IgG、IgM 水平均显著高于常规饮食组患者<sup>[51]</sup>。碳水化合物对免疫系统影响的一个重要方面是它们参与免疫识别,其代表常见的细胞表面分子,可以被 Toll 样受体(TLRs)识别为抗原<sup>[52]</sup>。糖脂、两性离子多糖和糖肽可以向 T 细胞呈递<sup>[53]</sup>。糖蛋白和糖脂可以与凝集素、抗体等甘聚糖结合蛋白结合,通过识别病原体膜中含有的碳水化合物,调节白细胞迁移过程中的黏附和对感染的免疫<sup>[54]</sup>。一项随机对照多中心研究纳入有营养风险的老年住院患者(非重症或手术患者)2 088 例,分为喂养强化管饲组(蛋白质热量干预达标)和标准进食组(蛋白质热量不达标),结果显示蛋白质热量达标能够降低不良临床结局和死亡的风险<sup>[55]</sup>。脂肪酸是重要的能量来源,是细胞膜的组成部分,并通过充当信号分子调节基因表达来调节细胞功能<sup>[56]</sup>。omega-3 脂肪酸的代谢衍生物可以阻止 Th0 细胞向促炎 Th 细胞分化,并抑制 Th 和 Tc 细胞分泌促炎细胞因子(IL-17、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ )<sup>[57]</sup>。中国老年营养指南推荐住院老年患者可考虑在药理范围内补充 omega-3 脂肪酸,可能具有改善临床预后的作用<sup>[58]</sup>。微量营养素,如维生素和矿物质,对免疫系统的有效运行至关重要<sup>[59]</sup>。已有研究<sup>[60-61]</sup>表明,缺锌可以导致胸腺退化和胸腺输出减少、淋巴细胞增殖减少、IL-2 产生减少、抗体对疫苗的反应降低。一项对 82 名养老机构的健康老年人的随机多中心对照试验<sup>[62]</sup>提示,与对照组相比,补充复合微量元素组老年人的 CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>T 细胞亚群(幼稚 Th 淋巴细胞)显著增

加。一项对 22 名新型冠状病毒感染重症患者的单中心回顾性研究<sup>[63]</sup>提示,补充微量元素可能有助于减轻炎症反应和 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞计数的恢复。此外,膳食纤维携带抗氧化物质,如维生素、类胡萝卜素和多酚进入胃肠道系统,增加了它们维持正常肠道菌群健康的内在能力<sup>[64]</sup>。

**3.2 饮食方式和免疫衰老** 丰富的膳食多样性对老年人整体最佳营养状况和健康至关重要<sup>[46]</sup>。但是随着年龄增长,适口性低的食物(如蔬菜和水果)以及那些难以咀嚼或消化的食物(如肉类)往往摄入减低,有数据<sup>[65]</sup>显示到 65 岁时,谷类、水果和蔬菜的摄入量显著减少。在这种背景下,一种很有前景的饮食模式即所谓的地中海饮食应运而生,其包括更多的植物性食物,如蔬菜和水果、坚果、全谷物和豆类,以橄榄油为主要脂肪来源,以及减少不饱和脂肪、酒精、红肉和加工过的谷物的摄入<sup>[46]</sup>。这种饮食的功效表现为炎症和氧化应激的减弱,并通过维持微生物群的良性共生状态,使得免疫反应改善<sup>[66-67]</sup>。特别是,地中海饮食降低了炎症介质的水平,如可溶性细胞间黏附分子(ICAM)-1,血管细胞黏附分子(VCAM-1),C 反应蛋白和 IL-6,以及其他炎症生物标志物<sup>[68-69]</sup>。

与可能逆转免疫衰老相关的一种新的方法是热量限制,其可下调 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  基因的激活,从而抑制炎症<sup>[70]</sup>。但是,老年人普遍存在营养不足,因此许多研究者认为,对于老年人使用补充剂(如锌、铜、铁、维生素和益生菌)可能比热量限制更合适<sup>[59,71]</sup>。通过对成纤维细胞生长因子 21(FGF21)与不同生活方式之间的关系进行系统综述和 meta 分析,提示 FGF21 可以作为一个监测机体营养状态的标志物:如果老年人膳食中蛋白成分不足,血液 FGF21 水平会代偿性增高<sup>[72]</sup>,这可能有助于评估老年人的热量限制饮食是否过度。

**3.3 肠道菌群和免疫衰老** 与肠道相关的共生菌群(肠道菌群)是消化功能、维生素和氨基酸的生物合成、调节脂肪储存和提高人体从食物中提取营养物质能力的基础<sup>[73-74]</sup>。营养素通过对胃肠道微生物的作用在肠道免疫中发挥重要作用。肠道菌群发酵不可消化的底物,如膳食纤维或代谢膳食多糖为短链脂肪酸提供能量<sup>[75]</sup>。与此同时,营养物质通过促进或抑制肠道菌群的生长和影响其从膳食物质中获取能量的能力来调节肠道菌群<sup>[76]</sup>。微生物群衍生的代谢物及其成分(短链脂肪酸、荚膜多糖 A、脂

多糖)可以刺激和调节抗原呈递细胞,主要是树突状细胞、巨噬细胞,以创造一个有利于 Th0 细胞向 Treg 细胞分化的抗原呈递环境(主要由细胞因子 IL-10、TGF- $\beta$  组成),从而抑制由食物、微生物和环境抗原引发的 T 和 B 细胞的炎症反应<sup>[77-78]</sup>。

在衰老过程中发生的肠道菌群失调是衰老过程中炎症刺激的重要来源<sup>[79]</sup>。肠道微生物群在一生中不断适应其环境,由于遗传和生活方式因素,个体之间在很大程度上是异质的<sup>[13]</sup>。总的来说,肠道菌群的主要年龄相关变化是生物多样性的减少,产生抗炎能力的短链脂肪酸的细菌逐渐减少,病原体(潜在有害细菌)增加<sup>[13]</sup>。

## 4 展望

衰老、免疫、营养相互作用,而营养是一个可以改变的因素,它可以让我们减轻免疫系统中与年龄相关的缺陷,从而提高对诸如神经退行性疾病、肿瘤、心血管疾病、自身免疫性疾病等年龄相关性疾病的防治能力,增加老年人群的健康寿命。对于如何营养干预影响老年人的免疫系统,未来需要考虑个体的遗传和表观遗传背景,这些可能会影响个体对特定营养物质的反应。组学信息,如基因组和表观遗传调控(等位基因、单核苷酸多态性、甲基化)、转录后调控和蛋白质组学筛选的同分异构体形式的蛋白质和翻译后修饰,可以用来识别内在的个体间差异和设计个性化干预以获得最佳结果。

## 参考文献

- [1] 国家统计局.第七次全国人口普查公报(第五号)[R/OL].(2021-05-11)[2023-02-13].[http://www.stats.gov.cn/sj/zxfb/202302/t20230203\\_1901085.html](http://www.stats.gov.cn/sj/zxfb/202302/t20230203_1901085.html)
- [2] WANG Y, DONG C, HAN Y, et al. Immunosenescence, aging and successful aging[J]. Front Immunol, 2022, 13: 942796.
- [3] SHAO T, VERMA H K, PANDE B, et al. Physical activity and nutritional influence on immune function: an important strategy to improve immunity and health status[J]. Front Physiol, 2021, 12: 751374.
- [4] BORGONI S, KUDRYASHOVA K S, BURKA K, et al. Targeting immune dysfunction in aging[J]. Ageing Res Rev, 2021, 70: 101410.
- [5] LÓPEZ-OTÍN C, BLASCO M A, PARTRIDGE L, et al. The hallmarks of aging[J]. Cell, 2013, 153(6): 1194-1217.
- [6] BARBÉ-TUANA F, FUNCHAL G, SCHMITZ C, et al. The interplay between immunosenescence and age-related diseases[J]. Semin Immunopathol, 2020, 42(5): 545-557.
- [7] PEREIRA B I, AKBAR A N. Convergence of innate and adaptive immunity during human aging[J]. Front Immunol, 2016, 7: 445.

- [8] FULOP T, LARBI A, HIROKAWA K, et al. Immunosenescence is both functional/adaptive and dysfunctional/maladaptive[J]. *Semin Immunopathol*, 2020, 42(5):521-536.
- [9] MÜLLER L, DI BENEDETTO S, PAWELEC G. The immune system and its dysregulation with aging[J]. *Subcell Biochem*, 2019, 91:21-43.
- [10] WALFORD R L. The immunologic theory of aging[J]. *Gerontologist*, 1964, 57:195-197.
- [11] PAWELEC G, BRONIKOWSKI A, CUNNANE S C, et al. The conundrum of human immune system "senescence" [J]. *Mech Ageing Dev*, 2020, 192:111357.
- [12] FULOP T, LARBI A, DUPUIS G, et al. Immunosenescence and inflamm-aging as two sides of the same coin: friends or foes? [J]. *Front Immunol*, 2017, 8:1960.
- [13] SANTORO A, BIENTINESI E, MONTI D. Immunosenescence and inflammaging in the aging process: age-related diseases or longevity [J]. *Ageing Res Rev*, 2021, 71:101422.
- [14] NIKOLICH-ŽUGICH J. Author Correction: the twilight of immunity: emerging concepts in aging of the immune system[J]. *Nat Immunol*, 2018, 19(10):1146.
- [15] SHIRAKAWA K, SANO M. T cell immunosenescence in aging, obesity, and cardiovascular disease[J]. *Cells*, 2021, 10(9):2435.
- [16] ANDREW D, ASPINALL R. Age-associated thymic atrophy is linked to a decline in IL-7 production[J]. *Exp Gerontol*, 2002, 37(2/3):455-463.
- [17] HAMAZAKI Y. Adult thymic epithelial cell (TEC) progenitors and TEC stem cells: models and mechanisms for TEC development and maintenance[J]. *Eur J Immunol*, 2015, 45(11):2985-2993.
- [18] GRUVER A L, HUDSON L L, SEMPOWSKI G D. Immunosenescence of ageing[J]. *J Pathol*, 2007, 211(2):144-156.
- [19] REZZANI R, NARDO L, FAVERO G, et al. Thymus and aging: morphological, radiological, and functional overview[J]. *Age (Dordr)*, 2014, 36(1):313-351.
- [20] LE PAGE A, DUPUIS G, LARBI A, et al. Signal transduction changes in CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cell subpopulations with aging[J]. *Exp Gerontol*, 2018, 105:128-139.
- [21] 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.
- [22] KADAMBARI S, KLENERMAN P, POLLARD A J. Why the elderly appear to be more severely affected by COVID-19: the potential role of immunosenescence and CMV [J/OL]. *Rev Med Virol*, 2020, 30(5):e2144. DOI:10.1002/rmv.2144.
- [23] ZHU J, YAMANE H, PAUL W E. Differentiation of effector CD4 T cell populations [J]. *Annu Rev Immunol*, 2010, 28:445-489.
- [24] DUTTA A, VENKATAGANESH H, LOVE P E. Epigenetic regulation of T cell development[J]. *Int Rev Immunol*, 2023, 42(1):82-90.
- [25] LI M, YAO D, ZENG X, et al. Age related human T cell subset evolution and senescence[J]. *Immun Ageing*, 2019, 16:24.
- [26] MAIJÓ M, CLEMENTS S J, IVORY K, et al. Nutrition, diet and immunosenescence[J]. *Mech Ageing Dev*, 2014(136/137):116-128.
- [27] SHARABI A, TSOKOS G C. T cell metabolism: new insights in systemic lupus erythematosus pathogenesis and therapy[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2020, 16(2):100-112.
- [28] HUANG S W, XU T, ZHANG C T, et al. Relationship of peripheral lymphocyte subsets and skeletal muscle mass index in sarcopenia: a cross-sectional study[J]. *J Nutr Health Aging*, 2020, 24(3):325-329.
- [29] ELYAHU Y, HEKSELMAN I, EIZENBERG-MAGAR I, et al. Aging promotes reorganization of the CD4 T cell landscape toward extreme regulatory and effector phenotypes [J/OL]. *Sci Adv*, 2019, 5(8):eaaw8330. DOI:10.1126/sciadv.aaw8330.
- [30] EATON S M, BURNS E M, KUSSER K, et al. Age-related defects in CD4 T cell cognate helper function lead to reductions in humoral responses[J]. *J Exp Med*, 2004, 200(12):1613-1622.
- [31] LEFEBVRE J S, LORENZO E C, MASTERS A R, et al. Vaccine efficacy and T helper cell differentiation change with aging[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(23):33581-33594.
- [32] ZAHARAN A M, SAAD K, ELSAYH K I, et al. Upregulation of cytotoxic T-cells in pediatric patients with Gaucher disease [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):4977.
- [33] SHIN M S, YIM K, MOON K, et al. Dissecting alterations in human CD8<sup>+</sup> T cells with aging by high-dimensional single cell mass cytometry[J]. *Clin Immunol*, 2019, 200:24-30.
- [34] FRASCA D, DIAZ A, ROMERO M, et al. B cell immunosenescence [J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2020, 36:551-574.
- [35] WANG H, WANG Z, CAO W, et al. Regulatory T cells in COVID-19[J]. *Ageing Dis*, 2021, 12(7):1545-1553.
- [36] LAGES C S, SUFFIA I, VELILLA P A, et al. Functional regulatory T cells accumulate in aged hosts and promote chronic infectious disease reactivation[J]. *J Immunol*, 2008, 181(3):1835-1848.
- [37] CHUROV A V, MAMASHOV K Y, NOVITSKAIA A V. Homeostasis and the functional roles of CD4<sup>+</sup> Treg cells in aging[J]. *Immunol Lett*, 2020, 226:83-89.
- [38] SCHMITT V, RINK L, UCIECHOWSKI P. The Th17/Treg balance is disturbed during aging [J]. *Exp Gerontol*, 2013, 48(12):1379-1386.
- [39] FRANCESCHI C, BONAFÈ M, VALENSIN S, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2000, 908:244-254.
- [40] CEVENINI E, MONTI D, FRANCESCHI C. Inflamm-aging[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2013, 16(1):14-20.
- [41] SIERRA F, KOHANSKI R. Geroscience and the trans-NIH Geroscience Interest Group, GSIG[J]. *Geroscience*, 2017, 39(1):1-5.
- [42] BIAGI E, CANDELA M, TURRONI S, et al. Ageing and gut microbes: perspectives for health maintenance and longevity [J]. *Pharmacol Res*, 2013, 69(1):11-20.
- [43] YAQOOB P. Ageing alters the impact of nutrition on immune function[J]. *Proc Nutr Soc*, 2017, 76(3):347-351.
- [44] MAGGINI S, PIERRE A, CALDER P C. Immune function and micronutrient requirements change over the life course[J]. *Nutrients*, 2018, 10(10):1531.
- [45] XIA S, ZHANG X, ZHENG S, et al. An update on inflamm-aging:

- mechanisms, prevention, and treatment [J]. *J Immunol Res*, 2016; 8426874.
- [46] DI GIOSIA P, STAMERRA C A, GIORGINI P, et al. The role of nutrition in inflammaging [J]. *Ageing Res Rev*, 2022, 77: 101596.
- [47] WALLS J, SINCLAIR L, FINLAY D. Nutrient sensing, signal transduction and immune responses [J]. *Semin Immunol*, 2016, 28(5): 396-407.
- [48] PAE M, WU D. Nutritional modulation of age-related changes in the immune system and risk of infection [J]. *Nutr Res*, 2017, 41: 14-35.
- [49] 王艺茹, 胡松, 刘佳, 等. 老年住院患者外周血 T 淋巴细胞亚群与营养风险的关系 [J]. *老年医学研究*, 2022, 3(2): 1-5.
- [50] LI P, YIN Y L, LI D, et al. Amino acids and immune function [J]. *Br J Nutr*, 2007, 98(2): 237-252.
- [51] CHEN X, ZHAO G, ZHU L. Home enteral nutrition for postoperative elderly patients with esophageal cancer [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(1): 278-284.
- [52] TOURKOCHRISTOU E, TRIANTOS C, MOUZAKI A. The influence of nutritional factors on immunological outcomes [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 665968.
- [53] COBB B A, KASPER D L. Coming of age: carbohydrates and immunity [J]. *Eur J Immunol*, 2005, 35(2): 352-356.
- [54] CUMMINGS R D. Stuck on sugars: how carbohydrates regulate cell adhesion, recognition, and signaling [J]. *Glycoconj J*, 2019, 36(4): 241-257.
- [55] SCHUETZ P, FEHR R, BAECHLI V, et al. Individualised nutritional support in medical inpatients at nutritional risk: a randomised clinical trial [J]. *Lancet*, 2019, 393(10188): 2312-2321.
- [56] YAQOOB P, CALDER P C. Fatty acids and immune function: new insights into mechanisms [J]. *Br J Nutr*, 2007, 98(Suppl 1): 41-45.
- [57] CHIURCHIÙ V, LEUTI A, DALLI J, et al. Proresolving lipid mediators resolvins D<sub>1</sub>, resolvins D<sub>2</sub>, and maresin 1 are critical in modulating T cell responses [J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(353): 353ra111. DOI:10.1126/scitranslmed.aaf7483.
- [58] 《中华医学信息导报》编辑部. 中华医学会肠外肠内营养学分会老年营养支持学组成立 [J]. *中华医学信息导报*, 2011, 26(11): 13.
- [59] 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.
- [60] FRAKER P J, KING L E. Reprogramming of the immune system during zinc deficiency [J]. *Annu Rev Nutr*, 2004, 24: 277-298.
- [61] MITCHELL W A, MENG I, NICHOLSON S A, et al. Thymic output, ageing and zinc [J]. *Biogerontology*, 2006, 7(5/6): 461-470.
- [62] SCHMORANZER F, FUCHS N, MARKOLIN G, et al. Influence of a complex micronutrient supplement on the immune status of elderly individuals [J]. *Int J Vitam Nutr Res*, 2009, 79(5/6): 308-318.
- [63] NOTZ Q, HERRMANN J, SCHLESINGER T, et al. Clinical significance of micronutrient supplementation in critically ill COVID-19 patients with severe ARDS [J]. *Nutrients*, 2021, 13(6): 2113.
- [64] COSTA G T, ABREU G C, GUIMARÃES A B, et al. Fructo-oligosaccharide effects on serum cholesterol levels. An overview [J]. *Acta Cir Bras*, 2015, 30(5): 366-370.
- [65] SALAZAR N, GONZÁLEZ S, NOGACKA A M, et al. Microbiome: effects of ageing and diet [J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2020, 36: 33-62.
- [66] VASTO S, BUSCEMI S, BARERA A, et al. Mediterranean diet and healthy ageing: a Sicilian perspective [J]. *Gerontology*, 2014, 60(6): 508-518.
- [67] MITSOU E K, KAKALI A, ANTONOPOULOU S, et al. Adherence to the mediterranean diet is associated with the gut microbiota pattern and gastrointestinal characteristics in an adult population [J]. *Br J Nutr*, 2017, 117(12): 1645-1655.
- [68] GAMBINO C M, ACCARDI G, AIELLO A, et al. Effect of extra virgin olive oil and table olives on the immune-inflammatory responses: potential clinical applications [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2018, 18(1): 14-22.
- [69] CASAS R, SACANELLA E, URPI-SARDÀ M, et al. Long-term immunomodulatory effects of a mediterranean diet in adults at high risk of cardiovascular disease in the PREvención con Dieta MEDiterránea (PREDIMED) randomized controlled trial [J]. *J Nutr*, 2016, 146(9): 1684-1693.
- [70] CHUNG K W, KIM D H, PARK M H, et al. Recent advances in calorie restriction research on aging [J]. *Exp Gerontol*, 2013, 48(10): 1049-1053.
- [71] SHLISKY J, BLOOM D E, BEAUDREAULT A R, et al. Nutritional considerations for healthy aging and reduction in age-related chronic disease [J]. *Adv Nutr*, 2017, 8(1): 17-26.
- [72] QIAN Z, ZHANG Y, YANG N, et al. Close association between lifestyle and circulating FGF21 levels: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 984828.
- [73] SOTO-MARTIN E C, WARNKE I, FARQUHARSON F M, et al. Vitamin biosynthesis by human gut butyrate-producing bacteria and cross-feeding in synthetic microbial communities [J/OL]. *mBio*, 2020, 11(4): e00886-20. DOI:10.1128/mBio.00886-20.
- [74] MARSEGLIA A, XU W, FRATIGLIONI L, et al. Effect of the NU-AGE Diet on cognitive functioning in older adults: a randomized controlled trial [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 349.
- [75] DEN BESTEN G, VAN EUNEN K, GROEN A K, et al. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism [J]. *J Lipid Res*, 2013, 54(9): 2325-2340.
- [76] KOREM T, ZEEVI D, SUEZ J, et al. Growth dynamics of gut microbiota in health and disease inferred from single metagenomic samples [J]. *Science*, 2015, 349(6252): 1101-1106.
- [77] LEVY M, THAISS C A, ELINAV E. Metagenomic cross-talk: the regulatory interplay between immunogenomics and the microbiome [J]. *Genome Med*, 2015, 7: 120.
- [78] ROOKS M G, GARRETT W S. Gut microbiota, metabolites and host immunity [J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(6): 341-352.
- [79] BIAGI E, FRANCESCHI C, RAMPELLI S, et al. Gut microbiota and extreme longevity [J]. *Curr Biol*, 2016, 26(11): 1480-1485.