

年龄相关性疾病中免疫功能及炎症因子的变化研究

钟美香¹, 王亚娟², 徐璐璐¹, 杨玉媛¹, 王萌¹, 栾墨馨¹, 郑雪平^{1*}

¹青岛大学附属医院老年医学科, 山东 青岛

²青岛市第八人民医院老年医学科, 山东 青岛

收稿日期: 2022年4月16日; 录用日期: 2022年5月10日; 发布日期: 2022年5月17日

摘要

目的: 探讨年龄相关性疾病对免疫功能以及炎症因子水平影响的临床意义。方法: 回顾性分析年龄相关性疾病患者192例以及对照组80例, 根据不同疾病分为高血压组、糖尿病组、高血压合并糖尿病组、高血压或糖尿病合并急性脑梗死组, 根据年龄各组进行亚组分析, 分为年老组、年轻组, 统计分析各组间淋巴细胞亚群和炎症因子的变化情况。结果: 1) CD3-CD56+(NK)%、CD8+(Ts)%、CD4+/CD8+(Th/Ts)、IL-6在高血压或糖尿病合并脑梗死组显著升高; CD3-CD56+(NK)%、IL-6在高血压合并糖尿病组中显著升高, 但CD4+/CD8+(Th/Ts)显著降低。2) 除糖尿病组外, 各组中年老组较年轻组CD4+/CD8+(Th/Ts)降低; 除高血压组外, 各组年老组较年轻组CD19+(B)%降低; 所有分组中老年组较年轻组CD3-CD56(NK)%、IL-6均升高。结论: 合并年龄相关性疾病数量越多免疫功能降低越显著; 当慢性年龄相关性疾病出现急性病变如急性脑梗死时, 免疫系统功能激活、促炎反应增强; 年龄在年龄相关性疾病的免疫功能下降和炎症水平的升高中具有促进作用。

关键词

年龄相关性疾病, 免疫功能, 炎症因子

Study on the Changes of Adaptive Immune Function and Inflammatory Factors in Age-Related Diseases

Meixiang Zhong¹, Yajuan Wang², Lulu Xu¹, Yuyuan Yang¹, Meng Wang¹, Moxin Luan¹, Xueping Zheng^{1*}

¹Department of Geriatric Medicine, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Geriatric Medicine, The 8th People's Hospital of Qingdao, Qingdao Shandong

Received: Apr. 16th, 2022; accepted: May 10th, 2022; published: May 17th, 2022

*通讯作者 Email: simplexueping@qdu.edu.cn

文章引用: 钟美香, 王亚娟, 徐璐璐, 杨玉媛, 王萌, 栾墨馨, 郑雪平. 年龄相关性疾病中免疫功能及炎症因子的变化研究[J]. 临床医学进展, 2022, 12(5): 4054-4062. DOI: 10.12677/acm.2022.125587

Abstract

Objective: To explore the clinical significance of the effect of age-related diseases on immune function and inflammatory factors. **Methods:** 192 patients with age-related diseases and 80 patients in the control group were divided into hypertension group, diabetes mellitus group, hypertension complicated with diabetes group, hypertension or diabetes mellitus complicated with acute cerebral infarction group according to different diseases. The patients were divided into old group and young group, and the changes of lymphocyte subsets and inflammatory factors were statistically analyzed. **Results:** 1) CD3-CD56+(NK)%, CD8+(Ts)%, CD4+/CD8+(Th/Ts), IL-6 increased significantly in patients with hypertension or diabetes mellitus complicated with cerebral infarction; CD3-CD56+(NK)%, IL-6 was significantly increased in hypertension complicated with diabetes, but CD4+/CD8+(Th/Ts) was significantly decreased. 2) Except for diabetes group, CD4+/CD8+(Th/Ts) in middle-aged group was lower than that in young group, CD19+(B)% in old group was lower than that in young group except hypertension group, and CD3-CD56 (NK)% and IL-6 in all groups were higher than those in young group. **Conclusion:** The more the number of age-related diseases, the more significant the decrease of immune function; When chronic age-related diseases appear acute lesions such as acute cerebral infarction, the immune system function is activated and the pro-inflammatory response is enhanced; Age plays a promoting role in the decline of immune function of age-related diseases and the promotion of inflammatory level.

Keywords

Age-Related Diseases, Immunity, Inflammatory Factor

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

随着年龄的增加,人体会因为机体功能的减退、代谢的失调、储备的降低等因素的叠加而逐渐走向一个衰老的过程,在此过程中会罹患各种慢性疾病,包括高血压、糖尿病、脑梗死等,这些疾病的发生均与年龄增长有关,因此被统称为年龄相关疾病(age-related diseases, ARDs) [1]。

既往研究表明,大多数与年龄相关的慢性病本质上是炎症性的,长期、低水平的慢性炎症以及促炎因子和抗炎因子的平衡失调,增加了内皮损伤、血管重塑损伤、动脉粥样硬化和胰岛素抵抗的可能性,从而增加了 ARDs 的风险[2] [3]。除此之外,免疫系统的衰老也是 ARDs 的关键因素,免疫功能的衰老可通过免疫细胞亚群比例的变化和细胞功能缺陷来体现。与年龄相关的免疫系统变化可分为两类:一是免疫细胞本身的老化,尤其是 T 细胞功能下降导致了老年患者免疫功能紊乱,而 B 细胞功能下降会导致抗体亲和力下降;二是免疫细胞参与了与年龄相关的病理变化,比如参与慢性炎症过程[4]。但在年龄的增长过程中,衰老和疾病对 ARDs 患者免疫功能以及炎症因子水平的影响是否相同,有何特征性变化,目前研究尚不明确。因此,本研究对不同的 ARDs 中淋巴细胞亚群以及炎症因子进行分组分析,探讨其差异的临床意义,有望为不同 ARDs 提供具有针对性的治疗、预防及预后评估等参考依据。

2. 研究对象和方法

2.1. 研究对象

选取 2020 年 1 月至 2021 年 7 月青岛大学附属医院老年医学科收治的患者, 排除急性感染、肿瘤、免疫系统疾病、器官功能衰竭的患者, 共纳入病例 192 例, 根据疾病分为 4 组: 高血压组 65 例、糖尿病组 46 例、高血压合并糖尿病组 36 例、高血压或糖尿病合并急性脑梗死组 45 例, 其中急性脑梗死组均为发病 7 天内入院, 从查体中心选取健康对照者共 80 例。根据 WHO 老年人群分类标准, 每个疾病组和对照组分别以年龄 65 岁分组, 大于或等于 65 岁为年老组, 小于 65 岁为年轻组。本研究为回顾性研究, 已获得青岛大学附属医院伦理委员会批准(伦理号: QYFM WZLL 26928), 本研究遵守《赫尔辛基宣言》, 委员会已免除书面知情同意。

2.2. 统计学方法

本研究所有数据分析均通过 SPSS 25.0 完成, 计量资料符合正态分布用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 T 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 进一步两两比较采用 LSD-t 检验; 定性资料以率表示, 两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验, 多组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 一般资料对比

对照组与病例组以及病例组各组间在年龄、性别、吸烟、饮酒、甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白(HDL-C)和低密度脂蛋白(LDL-C)比较, 差异均无统计学意义(P > 0.05)。(表 1)

Table 1. General data comparison results between the case and control groups

表 1. 病例组和对照组一般资料对比结果

组别	对照组	高血压组	糖尿病组	高血压合并糖尿病组	高血压或糖尿病合并急性脑梗死组	F/H	P
人数	80	65	46	36	45		
性别[男/女,例(%)]	37 (46.3)/ 43 (53.8)	34 (53.1)/ 30 (46.9)	28 (60.9) /18 (39.1)	25 (69.4)/ 11 (30.6)	28 (62.2) /17 (37.8)	6.97	0.137
年龄(岁)	60.7 ± 9.82	63.09 ± 11.73	62.35 ± 11.1	63.72 ± 13.3	65.38 ± 11.9	1.30	0.270
吸烟[例(%)]	10 (12.5)	10 (15.6)	8 (17.4)	4 (11.1)	6 (13.3)	3.81	0.432
饮酒[例(%)]	8 (10)	11 (17.2)	6 (13.0)	4 (11.1)	5 (11.1)	1.76	0.770
甘油三酯(mmol/l)	1.64 ± 0.69	1.65 ± 0.86	1.83 ± 0.87	1.91 ± 1.1	1.93 ± 0.62	1.67	0.156
总胆固醇(mmol/l)	4.56 ± 1.09	4.63 ± 0.77	4.48 ± 1.2	4.54 ± 1.33	4.7 ± 1.17	0.26	0.898
HDL-C (mmol/l)	1.43 ± 0.31	1.37 ± 0.21	1.40 ± 0.26	1.36 ± 0.34	1.42 ± 0.30	0.56	0.685
LDL-C (mmol/l)	2.47 ± 0.72	2.56 ± 0.64	2.57 ± 0.76	2.45 ± 0.93	2.51 ± 0.77	0.24	0.916

3.2. 各组间淋巴细胞亚群比较分析

CD4+CD25+(Treg)%、CD4+(Th)%、CD19+(B)%在各组间无差异($P > 0.05$); CD8+(Ts)%在高血压合并糖尿病组和高血压或糖尿病合并急性脑梗死组升高($P < 0.05$); CD4+/CD8+(Th/Ts)、CD3-CD56(NK)%在高血压或糖尿病合并脑梗死组显著升高($P < 0.05$), 但 CD4+/CD8+(Th/Ts)在高血压合并糖尿病组降低($P < 0.05$)。(表 2)

Table 2. Comparison of the lymphocyte subsets between the respective groups
表 2. 各组间淋巴细胞亚群比较

组别	对照组	高血压组	糖尿病组	高血压合并糖尿病组	高血压或糖尿病合并急性脑梗死组
CD4+CD25+T	2.89 ± 1.11	3.19 ± 1.35	3.20 ± 1.45	3.00 ± 1.18	3.08 ± 1.18
CD4+T	45.52 ± 8.20	45.88 ± 6.43	44.98 ± 6.65	44.74 ± 8.75	45.54 ± 8.28
CD8+T	23.13 ± 7.42 ^{*#}	22.68 ± 6.14 ^{*#}	22.03 ± 6.80 ^{*#}	26.40 ± 9.82 [*]	28.03 ± 7.42 [#]
CD4+T/CD8+T	2.08 ± 0.64 ^{*#}	1.85 ± 0.58 ^{*#}	1.91 ± 0.69 ^{*#}	1.70 ± 0.48 [*]	2.48 ± 0.99 [#]
CD19B	14.0 ± 5.27	14.25 ± 4.91	15.1 ± 5.41	14.49 ± 5.92	14.5 ± 5.55
CD3-CD56+NK	9.67 ± 5.56 ^{*#}	9.93 ± 4.72 ^{*#}	8.98 ± 5.71 ^{*#}	12.5 ± 7.75	12.40 ± 7.89

注: 单位(%); #与“高血压合并糖尿病组”比较 $P < 0.05$; *与“高血压或糖尿病合并急性脑梗死组”比较 $P < 0.05$ 。

3.3. 各组间炎症因子比较分析

IL-6 在病例组中较对照组显著升高($P < 0.05$); 其余炎症因子在各组间无明显差异($P > 0.05$)。(表 3)

Table 3. Comparative analysis of the inflammatory cytokines between the respective groups
表 3. 各组间炎症因子比较分析

组别	对照组	高血压组	糖尿病组	高血压合并糖尿病组	高血压或糖尿病合并急性脑梗死组
IL-5	1.39 ± 0.69	1.34 ± 0.92	1.20 ± 0.49	1.35 ± 0.70	1.41 ± 0.83
IFN- α	1.78 ± 0.64	1.78 ± 0.84	1.60 ± 0.44	1.64 ± 0.65	1.63 ± 0.90
IL-2	1.44 ± 0.97	1.55 ± 0.97	1.62 ± 0.63	1.41 ± 0.46	1.53 ± 0.86
IL-6	3.91 ± 2.20 [*]	5.52 ± 2.73 ^{*#}	5.67 ± 3.00 ^{*#}	6.11 ± 3.28 ^{*#}	8.68 ± 4.33 [#]
IL-1 β	2.99 ± 1.10	2.96 ± 1.04	2.98 ± 0.89	3.05 ± 1.26	3.01 ± 0.90
IL-10	1.06 ± 0.61	1.14 ± 0.82	1.17 ± 0.39	0.95 ± 0.47	0.96 ± 0.30
IFN- γ	3.47 ± 2.18	3.54 ± 1.84	3.63 ± 1.98	3.46 ± 1.97	3.48 ± 1.88
IL-8	3.12 ± 1.38	3.01 ± 1.34	3.47 ± 1.18	3.15 ± 1.41	3.51 ± 1.17
IL-17	1.58 ± 0.68	1.50 ± 0.78	1.35 ± 0.75	1.58 ± 0.61	1.49 ± 0.72
IL-4	1.24 ± 0.87	1.35 ± 0.41	1.37 ± 0.46	1.17 ± 0.41	1.19 ± 0.43

Continued

IL-12P	1.45 ± 0.84	1.36 ± 0.48	1.29 ± 0.35	1.36 ± 0.54	1.25 ± 0.46
TNF-α	1.73 ± 1.05	1.84 ± 0.87	1.76 ± 0.72	1.59 ± 0.71	1.68 ± 0.97

注：单位(pg/mL)；#与“对照组”比较 P < 0.05；*与“高血压或糖尿病合并急性脑梗死组”比较 P < 0.05。

IL-6 在病例组中较对照组显著升高(P < 0.05)，其中高血压或糖尿病合并脑梗死组升高最明显(P < 0.05)。(图 1)

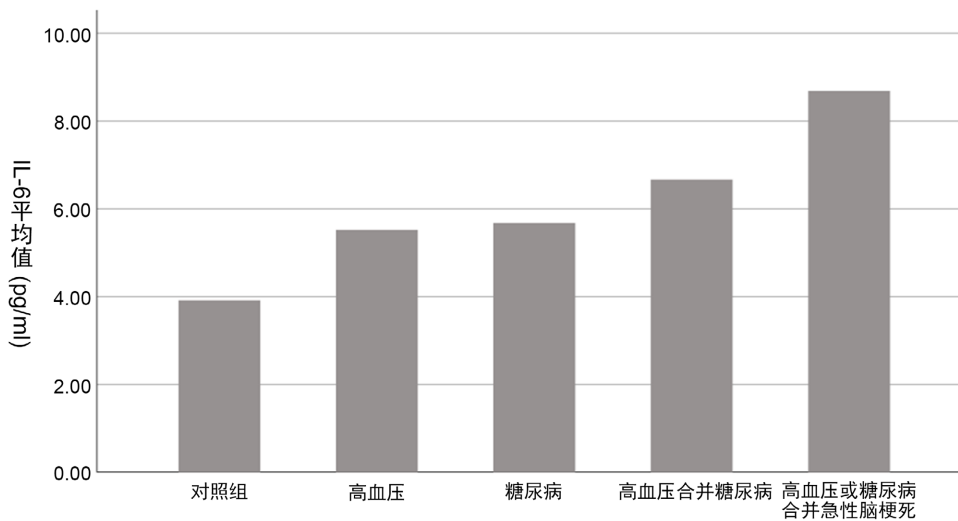


Figure 1. Changes in serum IL-6 levels in each case group
图 1. 各病例组血清 IL-6 水平的变化

3.4. 年老组与年轻组淋巴细胞亚群及炎症因子比较

除糖尿病组外，各组中年老组较年轻组 CD4+/CD8+(Th/Ts)降低；除高血压组外，各组中年老组较年轻组 CD19+(B)%降低；所有分组中年老组较年轻组 CD3-CD56(NK)%、IL-6 均升高。(图 2~5)

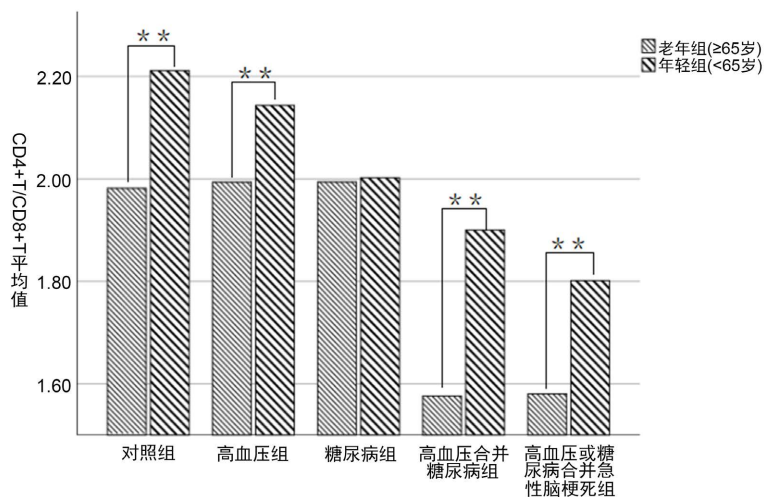


Figure 2. Changes in serum IL-6 levels across ages
图 2. 不同年龄血清 IL-6 水平的变化

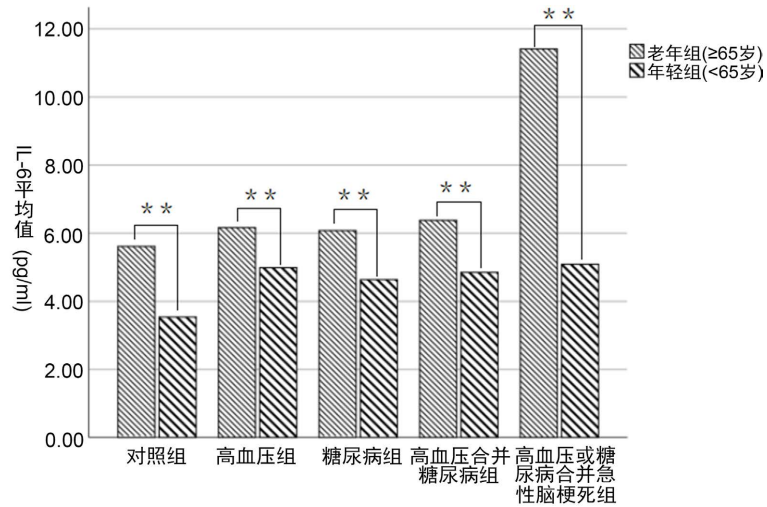


Figure 3. Changes in CD4+T/CD8+T across ages
图 3. 不同年龄 CD4+T/CD8+T 的变化

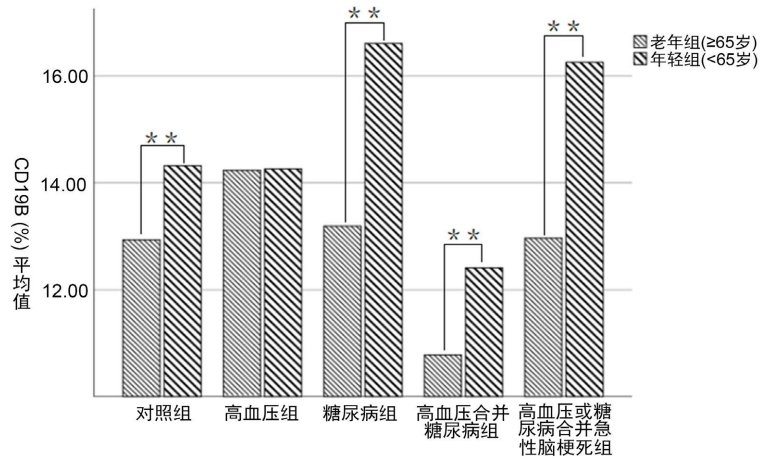


Figure 4. Change in CD19+(B)% across ages
图 4. 不同年龄 CD19+(B)% 的变化

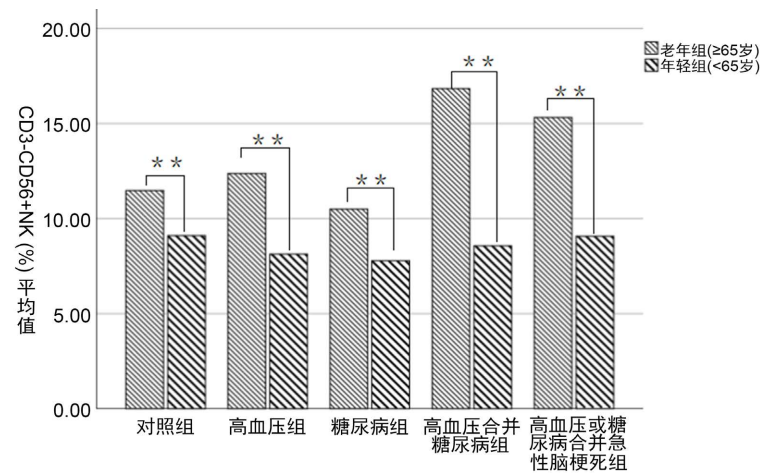


Figure 5. Changes in CD3-CD56(NK)% across ages
图 5. 不同年龄 CD3-CD56(NK)% 的变化

4. 讨论

淋巴细胞比例的失衡是免疫系统的功能下降的重要原因。T 细胞起源于胸腺, 根据与其相结合的受体可分 CD4+T 细胞和 CD8+T 细胞, CD4+T 具有辅助 T 细胞活化、介导 B 细胞抗体生成和活化巨噬细胞等功能, 而 CD8+为抑制杀伤细胞, 具有抑制 T 细胞活化, 抑制抗体产生和产生细胞毒等作用。CD4+T/CD8+T 比值是衡量免疫功能的重要指标, 在健康成年人中 CD4+T/CD8+T 比值约为 2:1, 比值降低则表明机体处于免疫抑制状态, 免疫功能降低[5]。我们发现 CD4+(Th)%在不同的 ARDs 组间无差异, 而 CD8+(Ts)%在高血压合并糖尿病组明显升高, 因此高血压合并糖尿病组 CD4+T/CD8+T 比值下降最明显, 提示合并年龄相关性疾病数量越多免疫功能降低越显著。调节 T 淋巴细胞 CD4+CD25+T(Treg)细胞作为 T 淋巴细胞亚群的重要组成部分, 具有维持机体免疫稳态的作用, 参与调控代谢性疾病、动脉粥样硬化等疾病的发生[免疫代谢与调节性 T 细胞]。同样, B 淋巴细胞作为是免疫应答的另一类重要细胞, 介导体液免疫反应, 研究发现高血糖环境中, 糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)受体会刺激 NF- κ B 信号传导从而促进 B 细胞增殖[4], 除此之外, Chan 等[6]发现了 AngII 作用下高血压的发生与 B 细胞密切相关。但本研究并未发现 Treg 细胞、CD19+(B)%在 ARDs 中发生显著变化, 后续可扩大样本量进行探索。

在高血压或糖尿病合并急性脑梗死组中虽然 CD8+(Ts)%显著升高, 但 CD4+T/CD8+T 比值并未呈现下降变化反而升高。这可能与急性脑梗死激发的应激反应有关, 既往研究证实脑组织急性缺血缺氧将会触发中枢神经系统和免疫系统, 激活炎症反应和免疫应答[7]。其机制可能与急性脑组织损伤后高度活跃的交感神经系统(SNS)和下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA)有关, SNS 和 HPA 被激活使得糖皮质激素、肾上腺皮质及儿茶酚胺升高导致外周循环中的淋巴细胞重新分布[8]。有研究通过动物实验证明了, 在梗死发生的 3~24 h 内, 梗死组织周围淋巴细胞数量明显增加, 3~7 天左右外周血也会出现增加[9]。我们发现 CD3-CD56(NK)%、CD4+(Th)%、CD8+(Ts)%均增加, 但 CD4+(Th)%未呈现出显著差异, 这可能与急性脑梗死发病后入院时间存在差异, 导致采血时间不一致有关。但 CD4+T/CD8+T 升高确实提示免疫系统处于激活状态, 与既往研究一致。因此, 当慢性年龄相关性疾病出现急性病变如急性脑梗死时, 免疫系统功能未出现下降反而增加。

随着年龄的增长, 长期暴露在抗原环境下导致老年人较年轻人外周血中初始 T、B 细胞的数量和比率显著减少, 而记忆性 T、B 细胞的数量增多, 并且随着衰老进程的发展, 胸腺和骨髓的萎缩使得向外输出的初始 T、B 细胞数量逐渐减少, 外周血中 T、B 细胞的种类和数量也随之下降[10]。长期存在的记忆细胞和逐渐减少的初始细胞导致机体对新抗原的反应能力降低, 这是免疫衰老的关键因素之一。因此在自然条件下, 免疫功能会随着年龄的增长而逐渐降低。我们发现当合并不同 ADRs 时这种趋势仍然存在, 老年组 CD4+T/CD8+T 比值、CD19+(B)%较年轻组明显降低, 变化与机体衰老趋势一致。但糖尿病组、高血压组在 CD4+T/CD8+(Th/Ts)、CD19+(B)%降低不显著, 这与 Eguchi [11]发现的糖尿病患者 CD4+T 细胞数值、CD4+/CD8+T 细胞比值明显低于正常健康人群的结论和 Bulati [12]发现的 B 细胞产生的高水平炎症因子促进了血管内皮细胞增生、增厚以及血管活性物质的释放, 从而导致高血压的发生的机制不相符。这可能与我们的样本量较小有关。NK 细胞分泌的炎症因子可直接增强靶细胞免疫原性, 对促进免疫应具有重要作用。NK 细胞根据 CD56 的分布情况分为以细胞杀伤功能为主的 CD56dim 和分泌细胞因子为主的 CD56bright。研究发现, 随着年龄的增长, CD56bright NK 细胞数量会逐渐下降, 而 CD56dimNK 数量会不断增, 但其细胞数量的增加并不会增强 NK 细胞整体的细胞毒性作用[13]。我们发现各组的年龄亚组中年老组比年轻组 CD3-CD56(NK)%明显升高, 结合个病例组间的分析发现合并的 ARDs 疾病数量越多 CD3-CD56(NK)%升高越显著。这提示 NK 细胞受年龄和 ARDs 数量的影响导致免疫功能下降, 而

与合并的 ARDs 种类无关。我们推测在慢性 ARDs 中 CD3-CD56(NK)% 升高以 CD56dimNK 细胞为主, 而免疫杀伤功能的下降可能与 CD56brightNK 细胞减少有关, 但具体变化趋势还需对 NK 细胞进行更详细的分类研究。

慢性无菌性炎症与 ARDs 密切相关[14]。我们研究中发现, 在所有病例组较对照组 IL-6 水平均明显增加, 且合并 ARDs 数量越多升高越显著, 这提示在 ARDs 患者体内慢性炎症水平随着合并疾病数量增加而增加。其中合并急性脑梗死组升高最明显, 除了与损伤脑组织激活的炎症途径有关, 还可能与急性病变时“迷走神经-胆碱能抗炎”途径激活相关。在神经系统和免疫系统存在“迷走神经-胆碱能抗炎”途径, 在急性脑梗死的早期阶段中枢神经系统损伤激活特异性神经源性信号促进包括 IL-6 在内的促炎因子生成[15], 当促炎因子生成并激活迷走神经时, 释放的乙酰胆碱促进巨噬细胞释放更多的促炎性介质[16] [17]。这提示在慢性 ARDs 合并急性病变时, 炎症反应明显增强。除此之外, 既往研究发现 IL-6 是年龄相关的炎症变化中最突出的细胞因子, 具有强烈的炎症作用[18], 既往研究发现 IL-6 的增高还会阻碍树突状细胞的分化和抗原提呈功能导致 T 细胞的功能下降[19]。我们的发现与既往研究一致, 在各组的年龄亚组中年老组 IL-6 水平均较年轻组增高, 而与其是否合并 ARDs 以及合并 ARDs 的数量无关, 这提示年龄是慢性炎症水平的重要影响因素。

总之, 在年龄和 ARDs 的影响下, 人体免疫功能逐渐降低和慢性炎症水平持续存在并呈上升趋势。因此, 我们可以通过外周血免疫细胞的变化来预测 ARDs 患者的免疫功能状态, 从而来预估疾病的预后, 也可以通过抑制炎症因子水平来延缓 ARDs 的进展。但是, ARDs 的进展过程是漫长的, ARDs 的影响因素也不仅仅是免疫系统和炎症因子的影响。因此, 对于 ARDs 研究还需从其他方面继续进行补充和研究, 为减缓衰老、治疗疾病提供新途径。

参考文献

- [1] Blagosklonny, M.V. (2012) Answering the Ultimate Question “What Is the Proximal Cause of Aging?” *Aging*, **4**, 861-877. <https://doi.org/10.18632/aging.100525>
- [2] Shi, H., Kokoeva, M.V., Inouye, K., *et al.* (2006) TLR4 Links Innate Immunity and Fatty Acid-Induced Insulin Resistance. *Journal of Clinical Investigation*, **116**, 3015-3025. <https://doi.org/10.1172/JCI28898>
- [3] Wajchenberg, B.L. (2000) Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue: Their Relation to the Metabolic Syndrome. *Endocrine Reviews*, **21**, 697-738. <https://doi.org/10.1210/edrv.21.6.0415>
- [4] Smith, M.J., Simmons, K.M. and Cambier, J.C. (2017) B Cells in Type 1 Diabetes Mellitus and Diabetic Kidney Disease. *Nature Reviews Nephrology*, **13**, 712-720.
- [5] Syrjälä, H., Surcel, H.M. and Ilonen, J. (1991) Low CD4/CD8 T Lymphocyte Ratio in Acute Myocardial Infarction. *Clinical and Experimental Immunology*, **83**, 326-328. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.1991.tb05636.x>
- [6] Chan, C.T., Sobey, C.G., Lieu, M., *et al.* (2015) Obligatory Role for B Cells in the Development of Angiotensin II-Dependent Hypertension. *Hypertension*, **66**, 1023-1033. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05779>
- [7] Min, B., Prout, M., Hu-Li, J., *et al.* (2004) Basophils Produce IL-4 and Accumulate in Tissues after Infection with a Th2-Inducing Parasite. *Journal of Experimental Medicine*, **200**, 507-517. <https://doi.org/10.1084/jem.20040590>
- [8] Prass, K., Meisel, C., Höflich, C., *et al.* (2003) Stroke-Induced Immunodeficiency Promotes Spontaneous Bacterial Infections and Is Mediated by Sympathetic Activation Reversal by Poststroke T Helper Cell Type 1-Like Immunostimulation. *Journal of Experimental Medicine*, **198**, 725-736. <https://doi.org/10.1084/jem.20021098>
- [9] Chu, H.X., Kim, H.A., Lee, S., *et al.* (2014) Immune Cell Infiltration in Malignant Middle Cerebral Artery Infarction: Comparison with Transient Cerebral Ischemia. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **34**, 450-459. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2013.217>
- [10] Bektas, A., Schurman, S.H., Sen, R. and Ferrucci, L. (2017) Human T Cell Immunosenescence and Inflammation in Aging. *Journal of Leukocyte Biology*, **102**, 977-988. <https://doi.org/10.1189/jlb.3R10716-335R>
- [11] Eguchi, K., Yagame, M., Suzuki, D., *et al.* (1995) Significance of High Levels of Serum IgA and IgA-Class Circulating Immune Complexes (IgA-CIC) in Patients with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes and its Complications*, **9**, 42-48. [https://doi.org/10.1016/1056-8727\(94\)00002-6](https://doi.org/10.1016/1056-8727(94)00002-6)

-
- [12] Bulati, M., Buffa, S., Candore, G., *et al.* (2011) B Cells and Immunosenescence: A Focus on IgG⁺IgD⁻CD27⁻ (DN) B Cells in Aged Humans. *Ageing Research Reviews*, **10**, 274-284. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2010.12.002>
- [13] Camous, X., Pera, A., Solana, R., *et al.* (2012) NK Cells in Healthy Aging and Age-Associated Diseases. *BioMed Research International*, **2012**, Article ID: 195956. <https://doi.org/10.1155/2012/195956>
- [14] Furman, D., Campisi, J. and Verdin, E. (2019) Chronic Inflammation in the Etiology of Disease across the Life Span. *Nature Medicine*, **25**, 1822-1832.
- [15] Dirnagl, U., Klehmet, J., Braun, J.S., *et al.* (2007) Stroke-Induced Immunodepression: Experimental Evidence and Clinical Relevance. *Stroke*, **38**, 770-773. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000251441.89665.bc>
- [16] Pavlov, V.A., Wang, H., Czura, C.J., *et al.* (2003) The Cholinergic Anti-Inflammatory Pathway: A Missing Link in Neuroimmunomodulation. *Molecular Medicine*, **9**, 125-134.
- [17] Duris, K., Lipkova, J. and Jurajda, M. (2017) Cholinergic Anti-Inflammatory Pathway and Stroke. *Current Drug Delivery*, **14**, 449-457. <https://doi.org/10.2174/1567201814666170201150015>
- [18] Maggio, M., Guralnik, J.M., Longo, D.L. and Ferrucci, L. (2006) Interleukin-6 in Aging and Chronic Disease: A Magnificent Pathway. *The Journals of Gerontology: Series A*, **61**, 575-584. <https://doi.org/10.1093/gerona/61.6.575>
- [19] Ahmad, M., Rees, R.C. and Ali, S.A. (2004) Escape from Immunotherapy: Possible Mechanisms that Influence Tumor Regression/Progression. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **53**, 844-854. <https://doi.org/10.1007/s00262-004-0540-x>