

本文引用:岳浩迪,朱小飞. Sirtuin 1 对免疫细胞调节效应及机制研究进展[J]. 新乡医学院学报,2017,34(6):455-459. DOI:10.7683/xyxyxb.2017.06.001.

通信作者:朱小飞(1976-),男,湖南邵阳人,博士,副教授,研究方向:肿瘤免疫及分子免疫学。E-mail:zhuxf@xxmu.edu.cn

细胞极化增加,而 M2 型巨噬细胞极化减少<sup>[13-14]</sup>。当对髓系细胞特异性 SIRT1 基因敲除的小鼠进行高脂饮食,其肝脏和脂肪组织中活化的 M1 型巨噬细胞比例显著增高,易产生全身胰岛素抵抗和代谢紊乱<sup>[15]</sup>。

除了参与调控巨噬细胞的极化,SIRT1 还能通过核转录因子- $\kappa$ B (nuclear factor kappa B, NF- $\kappa$ B) 信号通路来调节巨噬细胞促炎细胞因子产生。通过 RNAi 抑制巨噬细胞 SIRT1, c-Jun N 末端激酶和 NF- $\kappa$ B 抑制蛋白 (inhibitor protein of NF- $\kappa$ B, I $\kappa$ B) 激酶炎症通路被广泛激活,使得 LPS 刺激诱导的 TNF- $\alpha$  分泌增加,产生促炎作用。在给予 SIRT1 激活剂白藜芦醇与复合物 SRT1720 后,激活的 SIRT1 能对位于 310 位赖氨酸残基 (K310) 的 RelA/p65 去乙酰化,降低 NF- $\kappa$ B 转录活性,从而抑制脂肪组织中巨噬细胞的促炎作用,使肥胖大鼠产生胰岛素敏感效应<sup>[16]</sup>。临床研究显示,香烟烟雾中的活性成分对 SIRT1 进行翻译后修饰,导致 RelA/p65 乙酰化增加,这可能与吸烟史患者出现的肺部炎症具有相关性;同时发现慢性阻塞性肺疾病患者巨噬细胞中 SIRT1 表达水平明显降低,并与患者出现的肺部炎症具有相关性<sup>[17-18]</sup>。

前列腺素 E2 具有抑制巨噬细胞的吞噬活性和细菌杀伤功能。SIRT1 能通过与 c-Fos 和 c-Jun 相互作用抑制激活蛋白-1 (activator protein 1, AP-1) 转录活性,降低前列腺素合成的限速酶环氧合酶-2 的表达,最终导致前列腺素 E2 合成减少。当巨噬细胞过表达 SIRT1 时,其前列腺素 E2 的产生明显减少,腹腔巨噬细胞的吞噬百分率、吞噬指数和杀伤活性明显提高<sup>[19-20]</sup>。

## 2 树突状细胞

经典的树突状细胞 (dendritic cells, DC) 是专职抗原提呈细胞,特异性诱导初级免疫应答,连接固有免疫和适应性免疫,参与免疫耐受,调节不同类型 T 淋巴细胞介导的免疫应答。因此,调控 DC 细胞功能,对患病机体的免疫应答能力有着重要影响。

在呼吸道过敏小鼠模型中,药物抑制 SIRT1 会使肺部 DC 功能受抑制,从而减弱 2 型辅助性 T 淋巴细胞 (helper T cell, Th) 应答和过敏性炎症,这与 SIRT1 参与调控过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  功能有关;抑制 SIRT1 还会导致 DC 的迁移和成熟数

量减少,支气管淋巴结中 DC 数量也会显著减少,并引起 DC 成熟标志物 CD40、CD80 和 CD86 的表达下调<sup>[21]</sup>。但是,在脾脏或者外周淋巴结,SIRT1 并不参与调节 DC 的抗原递呈功能<sup>[22]</sup>。

在炎症反应中,SIRT1 能通过调节 DC 来影响 Th1/Th17 及调节性 T 淋巴细胞 (regulatory T cells, Treg) 分化。在实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠模型中,敲除 DC 中的 SIRT1 基因,DC 产生的白细胞介素-27 和干扰素  $\beta$  (interferon-beta, IFN- $\beta$ ) 明显增加,而且髓鞘少突胶质细胞糖蛋白诱导的临床症状评分显著降低<sup>[23]</sup>。鉴于白细胞介素-27 和 IFN- $\beta$  对 Th17 分化具有的抑制作用,提示特异性敲除 DC 中的 SIRT1 可以抑制 Th17 细胞在炎症中的分化,因此,减轻了小鼠的实验性自身免疫性脑脊髓炎<sup>[23]</sup>。进一步研究显示,白细胞介素-27 的产生可通过干扰素调节因子-1 (interferon regulatory factor 1, IRF1) 转录启动,SIRT1 能与 IRF1 相互作用并对其去乙酰化,进而抑制 IRF1 与白细胞介素-27 亚基 p28 启动区域结合,导致白细胞介素-27 产生减少<sup>[23-25]</sup>。另有研究报道,SIRT1 还能通过组蛋白去乙酰化作用减少 c-Rel 与白细胞介素-12a 启动子结合,并降低 c-Rel 的转录活性,进而调节 DC 产生的白细胞介素-12 p70/白细胞介素-23 的平衡,最终影响病原体感染后 Th1 和 Th17 细胞的分化<sup>[26]</sup>。

然而,研究也发现,DC 中 SIRT1 基因缺失可以抑制 Treg 产生,并促进 Th1 细胞的发展,从而增强 T 淋巴细胞介导抵抗微生物的炎症反应;其机制与 SIRT1 介导的缺氧诱导因子 1 $\alpha$  (hypoxia-inducible factor 1-alpha, HIF1 $\alpha$ ) 活性增强有关,进而引起 T 淋巴细胞极化因子白细胞介素-12 表达增高及转化生长因子  $\beta$  表达水平降低<sup>[22]</sup>。由此可见,SIRT1 参与 DC 调控机制比较复杂,不同环境因素会引发不同结果。

## 3 T 淋巴细胞

### 3.1 调控 T 淋巴细胞活化

T 淋巴细胞受体 (T-cell receptor, TCR)/CD28 双信号刺激是 T 淋巴细胞活化的前提条件。研究显示,SIRT1<sup>-/-</sup> CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞在 TCR/CD28 双刺激下会过度增殖,即使是在无 CD28 共刺激信号情况下,单独 TCR 信号也能激活 T 淋巴细胞。OT-II TCR SIRT1<sup>-/-</sup> 小鼠在卵清蛋白刺激时,T 淋巴细胞也呈过度增殖状态,而且 SIRT1

基因敲除小鼠会出现严重的实验性过敏性脑脊髓炎以及自发的自身免疫性疾病<sup>[27]</sup>。临床研究也显示,在系统性红斑狼疮活动期患者的 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞中,SIRT1 表达水平均较对照组显著增加,而乙酰化酶 p300 mRNA 表达水平显著下调<sup>[28]</sup>;这提示 SIRT1 可能具有负向调节 T 淋巴细胞活化的作用,与 T 淋巴细胞过度反应引起的自身免疫性疾病具有关联性。

SIRT1 负调节 T 淋巴细胞活化机制可能与抑制 NF- $\kappa$ B 和 AP-1 转录活性有关。SIRT1 过表达会导致 T 淋巴细胞无反应性,而且转录因子 AP-1 的活性明显降低。基因芯片数据显示,SIRT1<sup>-/-</sup> T 淋巴细胞激活后 NF- $\kappa$ B 和 AP-1 的靶基因上调数倍。而且,c-Jun 原癌基因在活化的 SIRT1<sup>-/-</sup> T 淋巴细胞中被过度激活,SIRT1 可能通过与 c-Jun 相互作用,抑制 c-Jun 的乙酰化,从而抑制 AP-1 转录活性<sup>[27]</sup>。

除了直接调节 AP-1 和 NF- $\kappa$ B 的转录活性外,SIRT1 还能调节 T 淋巴细胞活化的关键因子 Bclaf1<sup>[29-30]</sup>。用 TCR/CD28 双刺激 SIRT1<sup>-/-</sup> CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞,Bclaf1 表达相比野生型 T 淋巴细胞显著升高。而 SIRT1 一方面能通过抑制 NF- $\kappa$ B 转录活性来降低 Bclaf1 的表达,另一方面能通过定位 Bclaf1 基因位点,对其启动子区组蛋白赖氨酸残基去乙酰化来抑制其转录。Bclaf1 敲除可以恢复 SIRT1<sup>-/-</sup> CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞的高度活化状态。这均表明 SIRT1 抑制 Bclaf1 基因转录对控制 T 淋巴细胞的过度增殖和异常活化有重要作用<sup>[31]</sup>。

**3.2 调节 T 淋巴细胞分化** 自然调节性 T 淋巴细胞(natural Tregs,nTreg)和诱导调节性 T 淋巴细胞(induced Terg,iTreg)以特异性表达转录因子 Foxp3 作为标志,这也是 Treg 细胞发挥抑制功能的本质<sup>[32]</sup>。研究显示,与移植了野生型小鼠或 fl-SIRT1/CD4<sup>cre</sup>小鼠 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>-</sup> Foxp3<sup>-</sup> 效应 T 淋巴细胞的 B6/Rag1<sup>-/-</sup> 小鼠比较,移植了 SIRT1<sup>-/-</sup> CD4<sup>+</sup> CD25<sup>-</sup> Foxp3<sup>-</sup> 效应 T 淋巴细胞小鼠的 iTreg 细胞增加 2.8 倍,而且增加的 iTreg 与结肠炎减轻和体质量减轻有关。同样,在葡聚糖硫酸钠诱导的肠易激综合征小鼠模型,药物抑制 SIRT1 也增加 iTreg 细胞的生成,并缓解结肠炎<sup>[33]</sup>。研究显示,无论是 SIRT1 靶向特异敲除,还是 SIRT1 抑制剂处理,Treg 细胞中 Foxp3 表达均明显增加,而且 Treg 细胞的抑制功能增强,能够延长移植物的存活<sup>[34]</sup>。这提示 SIRT1 对

Treg 细胞分化及功能具有负调节作用。

Foxp3 是 Treg 细胞分化及功能发挥的主要调节因子,其蛋白的多个赖氨酸位点及其乙酰化状态改变是 Treg 细胞抑制作用实现的重要调节位点。SIRT1 能去乙酰化 Foxp3,抑制 SIRT1 能促使 Foxp3 高度乙酰化,进而防止 Foxp3 泛素化和蛋白酶体降解,增加 Foxp3 蛋白稳定性。SIRT1 与组蛋白乙酰转移酶 p300 可协同调节 Foxp3 的乙酰化和活性<sup>[35-38]</sup>。除此之外,SIRT1 能通过去乙酰化 p65 而促进 Foxp3 表达。当 SIRT1 缺失时,促使 p65 K310 位点乙酰化,增强 p65 的核转位,引起 Foxp3 mRNA 转录明显增加<sup>[39]</sup>。由此可见,SIRT1 是通过降低 p65 和 Foxp3 乙酰化,减少 Foxp3 表达并降低其稳定性,进而抑制 iTreg 分化。因此,T 淋巴细胞 SIRT1 活性可以调节 Treg 细胞的数量和抑制功能。

最近有研究报道,在呼吸道过敏性炎症和肿瘤小鼠模型中,SIRT1 还可以负向调节 Th9 细胞分化。特异性敲除小鼠 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞 SIRT1 或者用 siRNA 沉默 T 淋巴细胞的 SIRT1,可以诱导白细胞介素-9 表达增加,Th9 细胞分化增强,从而调节抗肿瘤免疫和促进肺部过敏性炎症;而 SIRT1 异位表达可以抑制 Th9 细胞分化,抑制白细胞介素-9 的产生,缓解过敏性炎症;其机制是 SIRT1 通过 mTOR-HIF1 $\alpha$  激活糖酵解途径诱导 Th9 细胞分化,进而调节 Th9 细胞的功能发挥<sup>[40]</sup>。

此外,作为 AP-1 家族的成员,ATF 样碱性亮氨酸拉链转录因子(basic leucine zipper transcription factor-ATF-like,BATF)缺乏可以抑制效应 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞分化,而 SIRT1 是 BATF 的特异性靶蛋白。BATF 与 c-Jun 能转录抑制 SIRT1 的表达,增强 T-box 转录因子 T-bet 位点的组蛋白乙酰化,并增加细胞 NAD<sup>+</sup> 水平,从而增加 T-bet 表达和三磷酸腺苷的产生,进而促进效应细胞存活和分化<sup>[41]</sup>。这间接提示 SIRT1 对效应 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞分化也具有一定的调节作用。

## 4 其他免疫细胞

随着 SIRT1 在 T 淋巴细胞中负调控作用的深入研究,SIRT1 在不同免疫细胞中作用机制的研究也得到广泛关注。有报道,SIRT1 及其他 Sirtuins 家族成员可能通过 CD38 的表达和 NAD<sup>+</sup> 的有效可利用性相协调来调节 B 淋巴细胞的活性和成熟<sup>[42]</sup>。

SIRT1 敲除小鼠显示出狼疮样自身免疫综合征,如高滴度的血清抗体,自身抗体在肾脏沉积,则提示 SIRT1 可能调节 B 淋巴细胞的活化和功能<sup>[14,43]</sup>。此外,研究还发现,敲除 SIRT1 能使粒细胞分化受损,而且在 CD34<sup>+</sup>造血祖细胞分化成嗜中性粒细胞的过程中,SIRT1 的活性增加,诱导激活粒细胞特异性转录因子 CCAAT 增强子结合蛋白  $\alpha$  和  $\beta$ ,使粒细胞集落刺激因子 (granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF) 合成增加和 G-CSF 受体表达上调,从而对 G-CSF 形成一个正反馈调节。这提示 SIRT1 可能参与了中性粒细胞初期分化,为急性早幼粒细胞白血病病提供了一个潜在的治疗策略<sup>[44-45]</sup>。

## 5 结语

SIRT1 最初被认为是代谢和寿命的调节因子,但近年来发现其在免疫反应中具有负调节作用。SIRT1 主要通过免疫应答中的 NF- $\kappa$ B 和 AP-1 通路参与调节巨噬细胞和 T 淋巴细胞的活化。SIRT1 通过对 Foxp3 去乙酰化和破坏其稳定,调节 iTreg 细胞的分化和功能,而 SIRT1 在 DC、B 淋巴细胞和粒细胞中的作用才刚开始进行探索。由于 SIRT1 调控免疫细胞作用的发现,以 SIRT1 为靶点的药物研发势必将为临床疾病提供了潜在的治疗策略。但鉴于 SIRT1 具有的免疫细胞活化负调控作用,SIRT1 抑制剂作为治疗药物,可能出现的骨髓细胞抑制诱发感染等安全性应予以重视<sup>[46]</sup>。

## 参考文献:

- [1] IMAI S, ARMSTRONG C M, KAEBERLEIN M, *et al.* Transcriptional silencing and longevity protein Sir2 is an NAD-dependent histone deacetylase[J]. *Nature*, 2000, 403 (6771) : 795-800.
- [2] FRYE R A. Characterization of five human cDNAs with homology to the yeast Sir2 gene: Sir2-like proteins (sirtuins) metabolize NAD and may have protein ADP-ribosyltransferase activity[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, 260 (1) : 273-279.
- [3] YAMAMOTO H, SCHOONJANS K, AUWERX J. Sirtuin functions in health and disease[J]. *Mol Endocrinol*, 2007, 21 (8) : 1745-1755.
- [4] TISSENBAUM H A, GUARENTE L. Increased dosage of a Sir2 gene extends lifespan in *Caenorhabditis elegans*[J]. *Nature*, 2001, 410 (6825) : 227-230.
- [5] ROGINA B, HELFAND S L. Sir2 mediates longevity in the fly through a pathway related to calorie restriction[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101 (45) : 15998-16003.
- [6] LOO S, RINE J. Silencers and domains of generalized repression[J]. *Science*, 1994, 264 (5166) : 1768-1771.
- [7] BRAUNSTEIN M, SOBEL R E, ALLIS C D, *et al.* Efficient transcriptional silencing in *Saccharomyces cerevisiae* requires a heterochromatin histone acetylation pattern[J]. *Mol Cell Biol*, 1996, 16 (8) : 4349-4356.
- [8] VAZIRI H, DESSAIN S K, NG EATON E, *et al.* hSIR2 (SIRT1) functions as an NAD-dependent p53 deacetylase[J]. *Cell*, 2001, 107 (2) : 149-159.
- [9] BRUNET A, SWEENEY L B, STURGILL J F, *et al.* Stress-dependent regulation of FOXO transcription factors by the SIRT1 deacetylase[J]. *Science*, 2004, 303 (5666) : 2011-2015.
- [10] COHEN H Y, MILLER C, BITTERMAN K J, *et al.* Calorie restriction promotes mammalian cell survival by inducing the SIRT1 deacetylase[J]. *Science*, 2004, 305 (5682) : 390-392.
- [11] RODGERS J T, LERIN C, HAAS W, *et al.* Nutrient control of glucose homeostasis through a complex of PGC-1 $\alpha$  and SIRT1[J]. *Nature*, 2005, 434 (7029) : 113-118.
- [12] SEQUEIRA J, BOILY G, BAZINET S, *et al.* SIRT1-null mice develop an autoimmune-like condition[J]. *Exp Cell Res*, 2008, 314 (16) : 3069-3074.
- [13] YANG Z, WANG X, HE Y, *et al.* The full capacity of AICAR to reduce obesity-induced inflammation and insulin resistance requires myeloid SIRT1[J]. *PLoS One*, 2012, 7 (11) : e49935.
- [14] LUMENG C N, BODZIN J L, SALTIEL A R. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117 (1) : 175-184.
- [15] SCHUG T T, XU Q, GAO H, *et al.* Myeloid deletion of SIRT1 induces inflammatory signaling in response to environmental stress[J]. *Mol Cell Biol*, 2010, 30 (19) : 4712-4721.
- [16] YOSHIZAKI T, SCHENK S, IMAMURA T, *et al.* SIRT1 inhibits inflammatory pathways in macrophages and modulates insulin sensitivity[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2010, 298 (3) : E419-E428.
- [17] YANG S R, WRIGHT J, BAUTER M, *et al.* Sirtuin regulates cigarette smoke-induced proinflammatory mediator release via RelA/p65 NF- $\kappa$ B in macrophages *in vitro* and in rat lungs *in vivo*: implications for chronic inflammation and aging[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2007, 292 (2) : L567-L576.
- [18] RAJENDRASOZHAN S, YANG S R, KINNULA V L, *et al.* SIRT1, an antiinflammatory and antiaging protein, is decreased in lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177 (8) : 861-870.
- [19] ARONOFF D M, CANETTI C, PETERS-GOLDEN M. Prostaglandin E2 inhibits alveolar macrophage phagocytosis through an E-prostanoid 2 receptor-mediated increase in intracellular cyclic AMP[J]. *J Immunol*, 2004, 173 (1) : 559-565.
- [20] SEREZANI C H, CHUNG J, BALLINGER M N, *et al.* Prostaglandin E2 suppresses bacterial killing in alveolar macrophages by inhibiting NADPH oxidase[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2007, 37

- (5):562-570.
- [21] LEGUTKO A, MARICHAL T, FIEVEZ L, *et al.* Sirtuin 1 promotes Th2 responses and airway allergy by repressing peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity in dendritic cells[J]. *J Immunol*, 2011, 187(9):4517-4529.
- [22] LIU G, BI Y, XUE L, *et al.* Dendritic cell SIRT1-HIF1 $\alpha$  axis programs the differentiation of CD4<sup>+</sup> T cells through IL-12 and TGF- $\beta$ 1[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(9):E957-E965.
- [23] YANG H, LEE S M, GAO B, *et al.* Histone deacetylase sirtuin 1 deacetylates IRF1 protein and programs dendritic cells to control Th17 protein differentiation during autoimmune inflammation[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(52):37256-37266.
- [24] REMOLI M E, GAFA V, GIACOMINI E, *et al.* IFN- $\beta$  modulates the response to TLR stimulation in human DC: involvement of IFN regulatory factor-1 (IRF-1) in IL-27 gene expression[J]. *Eur J Immunol*, 2007, 37(12):3499-3508.
- [25] MASUMI A, WANG I M, LEFEBVRE B, *et al.* The histone acetylase PCAF is a phorbol-ester-inducible coactivator of the IRF family that confers enhanced interferon responsiveness[J]. *Mol Cell Biol*, 1999, 19(3):1810-1820.
- [26] ALVAREZ Y, RODRIGUEZ M, MUNICIO C, *et al.* Sirtuin 1 is a key regulator of the interleukin-12 p70/interleukin-23 balance in human dendritic cells[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(42):35689-35701.
- [27] ZHANG J, LEE S M, SHANNON S, *et al.* The type III histone deacetylase SIRT1 is essential for maintenance of T cell tolerance in mice[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(10):3048-3058.
- [28] HU N, QIU X, LUO Y, *et al.* Abnormal histone modification patterns in lupus CD4<sup>+</sup> T cells[J]. *J Rheumatol*, 2008, 35(5):804-810.
- [29] KASOF G M, GOYAL L, WHITE E. Btf, a novel death-promoting transcriptional repressor that interacts with Bcl-2-related proteins[J]. *Mol Cell Biol*, 1999, 19(6):4390-4404.
- [30] MCPHERSON J P, SARRAS H, LEMMERS B, *et al.* Essential role for Bclaf1 in lung development and immune system function[J]. *Cell Death Differ*, 2009, 16(2):331-339.
- [31] KONG S, KIM S J, SANDAL B, *et al.* The type III histone deacetylase SIRT1 protein suppresses p300-mediated histone H3 lysine 56 acetylation at Bclaf1 promoter to inhibit T cell activation[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(19):16967-16975.
- [32] ZHU J, YAMANE H, PAUL W E. Differentiation of effector CD4 T cell populations[J]. *Annu Rev Immunol*, 2010, 28:445-489.
- [33] AKIMOVA T, XIAO H, LIU Y, *et al.* Targeting sirtuin-1 alleviates experimental autoimmune colitis by induction of Foxp3<sup>+</sup> T-regulatory cells[J]. *Mucosal Immunol*, 2014, 7(5):1209-1220.
- [34] BEIER U H, WANG L, BHATTI T R, *et al.* Sirtuin-1 targeting promotes Foxp3<sup>+</sup> T-regulatory cell function and prolongs allograft survival[J]. *Mol Cell Biol*, 2011, 31(15):1022-1029.
- [35] VAN LOOSDRECHT J, VERCOULEN Y, GUICHELAAR T, *et al.* Regulation of Treg functionality by acetylation-mediated Foxp3 protein stabilization[J]. *Blood*, 2010, 115(5):965-974.
- [36] LIU Y, WANG L, HAN R, *et al.* Two lysines in the forkhead domain of foxp3 are key to T regulatory cell function[J]. *PLoS One*, 2012, 7(1):e29035.
- [37] VAN LOOSDRECHT J, BRUNEN D, FLESKENS V, *et al.* Rapid temporal control of Foxp3 protein degradation by sirtuin-1[J]. *PLoS One*, 2011, 6(4):e19047.
- [38] KWON H S, LIM H W, WU J, *et al.* Three novel acetylation sites in the Foxp3 transcription factor regulate the suppressive activity of regulatory T cells[J]. *J Immunol*, 2012, 188(6):2712-2721.
- [39] RUAN Q, KAMESWARAN V, TONE Y, *et al.* Development of Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells is driven by the c-Rel enhanceosome[J]. *Immunity*, 2009, 31(6):932-940.
- [40] WANG Y, BI Y, CHEN X, *et al.* Histone deacetylase SIRT1 negatively regulates the differentiation of interleukin-9-Producing CD4<sup>+</sup> T cells[J]. *Immunity*, 2016, 44(6):1337-1349.
- [41] KURODA S, YAMAZAKI M, ABE M, *et al.* Basic leucine zipper transcription factor, ATF-like (BATF) regulates epigenetically and energetically effector CD8 T-cell differentiation via SIRT1 expression[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(36):14885-14889.
- [42] AKSOY P, ESCANDE C, WHITE T A, *et al.* Regulation of SIRT1-mediated NAD-dependent deacetylation: a novel role for the multifunctional enzyme CD38[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 349(1):353-359.
- [43] XUZHU G, KOMAI-KOMA M, LEUNG B P, *et al.* Resveratrol modulates murine collagen-induced arthritis by inhibiting Th17 and B-cell function[J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(1):129-135.
- [44] SKOKOWA J, LAN D, THAKUR B K, *et al.* NAMPT is essential for the G-CSF-induced myeloid differentiation via a NAD<sup>+</sup>-sirtuin-1-dependent pathway[J]. *Nat Med*, 2009, 15(2):151-158.
- [45] WAMPFLER J, TSCHAN M P, SHAN D, *et al.* SIRT1 is downregulated during neutrophil differentiation of acute promyelocytic leukaemia cells[J]. *Br J Haematol*, 2009, 146(3):337-341.
- [46] CROTTY ALEXANDER L E, MARSH B J, TIMMER A M, *et al.* Myeloid cell sirtuin-1 expression does not alter host immune responses to Gram-negative endotoxemia or Gram-positive bacterial infection[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12):e84481.

( 本文编辑:杨 博)